

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Primeiro Fascículo



**ATHENEU EDITORA SÃO PAULO LTDA.**

Rua Marconi, 131 - 2º andar

01047-910 — São Paulo — SP

Fones: (011) 255-1606 e 255-1798

Fax: (011) 255-1798

1996

# **FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

**QUARTA EDIÇÃO**

**Parte II**

**Primeiro Fascículo**

PORTARIA Nº 175 . REPUBLICADA EM 19 DE JUNHO DE 1996.

O **Ministro de Estado da Saúde**, no uso das atribuições que lhe foram conferidas no parágrafo único do art. 1º do Decreto nº 96.607 de 30 de agosto de 1988, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 1 da Parte II da Quarta Edição da Farmacopéia Brasileira-Monografias, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira.

Art. 2º Esta Portaria entrará em vigor na data da sua publicação.

Art. 3º Revogam-se as disposições em contrário.

ADIB D. JATENE

## **PARTE II**

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão. Os textos da Parte I são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

**MINISTRO DA SAÚDE**  
PROF. DR. ADIB D. JATENE

**SECRETÁRIO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**  
PROF. DR. ELISALDO L. DE A. CARLINI

**COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO  
DA FARMACOPEIA BRASILEIRA**

Presidente

**CELSO FIGUEIREDO BITTENCOURT**  
Prof. Dr., Curso de Farmácia e Bioquímica  
da Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

**CYPRIANO CARDOSO FILHO**  
Farmacêutico, Associação Brasileira de  
Farmacêuticos/Fundação Bio-Rio  
Rio de Janeiro . RJ

**EDUARDO AUGUSTO MOREIRA**  
Prof. Dr., Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL**  
Profª. Drª., Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**ELIZABETH IGNE FERREIRA**  
Profª. Drª., Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

**ELZA ANDERS SAAD**  
Farmacêutica,  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo. SP

**GERALDO FENERICH**  
Farmacêutico, Central de Medicamentos  
Ministério da Saúde  
Brasília. DF

**GERSON ANTONIO PIANETTI**  
Prof. Dr. , Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO**  
Prof. Dr., Conselho Federal de Farmácia/  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá. PR

**JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA**  
Prof. Dr., Secretaria de Vigilância Sanitária  
Ministério da Saúde  
Brasília. DF

**MARIA GISELA PIROS**  
Farmacêutica,  
Associação de Farmacêuticos Assessores  
da Indústria  
São Paulo. SP

**MARIA JOSÉ MACHADO**  
Farmacêutica, Instituto Nacional de  
Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro. RJ

**NIKOLAI SHARAPIN**  
Prof. Dr., Instituto de Química  
da Universidade Federal Fluminense  
Niterói. RJ

**PEDRO ROS PETROVICK**  
Prof. Dr., Secretaria de Vigilância Sanitária/  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**SALVADOR ALVES PEREIRA**  
Prof. Dr., Instituto Vital Brasil  
Rio de Janeiro. RJ

## COLABORADORES DO FASCÍCULO 1

**ALBERTO AJNCYER**

Farmacêutico,  
Merck S.A Indústrias Químicas  
Rio de Janeiro. RJ

**ADRIANA CONTIN**

Professora, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**AMÉLIA T. HENRIQUES**

Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**ANA MARIA BRAGUIM PELLIM**

Farmacêutica,  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo. SP

**ANGELA LOPES PINTO**

Farmacêutica,  
Biobrás S.A.  
Montes Claros. MG

**CÉLIA GERVÁSIO CHAVES**

Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**CELSO CARNEIRO HUIAJI**

Farmacêutico, Boehringer De Angeli  
Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo. SP

**CELSO FIGUEIREDO BITTENCOURT**

Professor, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**CID AIMBIRÉ MORAES SANTOS**

Professor, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**CLARICE BUENO ROLIM**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**CLAUDIA MARASCIULO GARCIA**

Farmacêutica,

Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**CRISTINA DUARTE VIANNA SOARES**

Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**CYPRIANO CARDOSO FILHO**

Farmacêutico, Associação Brasileira de Far-  
macêuticos/Fundação Bio-Rio  
Rio de Janeiro. RJ

**DAISY JANICE AGUILAR NETZ**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**DANIELA ROTTA VOGEL**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**EDUARDO AUGUSTO MOREIRA**

Professor, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**ELIANA DIEHL**

Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**ELIANE DEFALCO**

Farmacêutica, Boehringer De Angeli  
Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo. SP

**ELIANE CARNEIRO GOMES**

Professora, Dept. de Saúde Comunitária da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**ELIZABETH IGNE FERREIRA**

Professora, Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas de São Paulo  
São Paulo. SP

**ELISABETH MARIA R. DE A. LUCIO**

Professora, Instituto de Química da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói. RJ

**ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL**  
Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**ELZA ANDERS SAAD**  
Farmacêutica,  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo. SP

**ELZIRA DE AGUIAR NUNAN**  
Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**FERNANDO DE OLIVEIRA**  
Professor, Faculdade de Farmácia da  
Universidade São Francisco  
São Paulo. SP

**FRANCISCO GUALTER**  
Químico,  
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos  
S.A.  
Rio de Janeiro. RJ

**GERALDO FENERICH**  
Farmacêutico, Central de Medicamentos  
Ministério da Saúde  
Brasília. DF

**GERSON ANTONIO PIANETTI**  
Professor, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**GOKITI AKISUE**  
Professor, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

**HELENA YUCO YABIKU**  
Pesquisadora Científica (PqC)  
Instituto Adolfo Lutz  
São Paulo. SP

**JOSÉ ADERBAL SALNERÓN**  
Médico.  
Serono Produtos Farmacêuticos Ltda.  
São Paulo. SP

**IVONE SARTOR**  
Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI**  
Farmacêutico, Bolsista do Conselho Nacional  
de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -  
CNPq  
Porto Alegre. RS

**JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK**  
Professor, Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**JULIANE RUSCHEL DANI**  
Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**LAURA MARIA S. RAMOS**  
Farmacêutica, Boehringer De Angeli  
Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo.SP

**LILIAN AULER MENTZ**  
Professora, Instituto de Biociências  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**LIANE LEIPNITZ ENE**  
Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**LÍGIA M. MOREIRA CAMPOS**  
Professora, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**LUCIANE GUARIENTI VARINI**  
Farmacêutica, CPRFB/SVS/MS  
Pós-graduando CPGCTF/UFMS  
Bolsista do SINDVSFARM  
Santa Maria. RS

**LUÍZ FLÁVIO LEITE**  
Farmacêutico,  
Novo Nordiski Farmacêutica do Brasil Ltda.  
São Paulo. SP

**LUZIMAR DE CARVALHO PINTO**  
Farmacêutica,  
Prodome Química e Farmacêutica Ltda.  
Campinas. SP

**MARCELA SAAD**  
Farmacêutica,  
ABIQUIF/EMS Indústria Farmacêutica Ltda.  
São Paulo. SP

MARCOS EDUARDO GUERRA SOBRAL  
Botânico, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

MARCO AURÉLIO XAVIER  
Farmacêutico,  
Biobrás S.A.  
Montes Claros. MG

MARIA AMÉLIA B. DA SILVEIRA  
Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

MARIA VALÉRIA R. VELASCO  
Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

MARIA TEREZA RIBELLA  
Física, Instituto de Pesquisas Energéticas e  
Nucleares da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

MARIA VIRGINIA S. GOMES OLIVEIRA  
Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas/Universidade Estadual Paulista  
Araraquara. SP

MARILIS DALLARMI MIGUEL  
Professora, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

MARINÊS JOST DE SOUZA  
Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

MARY ANN FOGLIO  
Química, Centro Pluridisciplinar de Pesquisas  
Químicas, Biológicas e Agrícolas  
da Universidade Estadual de Campinas  
Campinas. SP

MAURICIO ARTUR SAFT  
Farmacêutico,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

MICHAEL SIMON NOTHENBERG  
Professor, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

MICKIKO YAMASAKI TAKAHASHI  
Pesquisadora Científica (PqC)

Instituto Adolfo Lutz  
São Paulo. SP

MIRIAM ANDERS APEL  
Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

MIRIAM DE FÁTIMA VIANNA LEONEL  
Farmacêutica,  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

MIRIAM SETTE FIELD  
Farmacêutica, Secretaria de Vigilância  
Sanitária/CPRFB - Ministério da Saúde  
Brasília. DF

MITSUKO TABA OHARA  
Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de São Paulo  
São Paulo. SP

NELSON DOS SANTOS SILVA  
Farmacêutico,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR  
Farmacêutico,  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Rio de Janeiro. RJ

NILCE KINUE MASHIBA TOMOKANE  
Farmacêutica, Boehringer De Angeli  
Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo. SP

OCTÁVIO A. FRANÇA PRESGRAVE  
Biólogo, Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro. RJ

PAOLO BARTOLINI  
Químico, Instituto de Pesquisas Energéticas e  
Nucleares da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

PAULO HENRIQUES MENDES  
Farmacêutico,  
Merck S.A. Indústrias Químicas  
Rio de Janeiro. RJ

**PAULO LUIZ DE OLIVEIRA**

Professor, do Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**PEDRO ROS PETROVICK**

Professor, Secretaria de Vigilância Sanitária/  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**RENATA PIRES**

Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**RENATO LUIS P. GESTAL SARKIS**

Farmacêutico, Centro Pluridisciplinar de  
Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da  
Universidade Estadual de Campinas  
Campinas. SP

**ROBERTO ALVARENGA**

Farmacêutico,  
Eli Lilly do Brasil Ltda.  
São Paulo. SP

**RODNEY ALEXANDRE F. RODRIGUES**

Farmacêutico, Centro Pluridisciplinar de  
Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da  
Universidade Estadual de Campinas  
Campinas. SP

**ROGER DRESCH**

Farmacêutico,  
Porto Alegre. RS

**RUI ROGGERO BOSSHARD**

Químico, Centro Pluridisciplinar de Pesquisas  
Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universi-  
dade Estadual de Campinas  
Campinas. SP

**SALVADOR ALVES PEREIRA**

Professor, Instituto Vital Brasil/ Universidade  
Federal Fluminense  
Rio de Janeiro. RJ

**SANDRA FRONZA**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**SÉRGIO LUIZ DALMORA**

Professor, Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**SILVANA FERREIRA VACCARI**

Veterinária, Curso de Farmácia e Bioquímica  
da Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**SIMONE GONÇALVES CARDOSO**

Professora, Curso de Farmácia e Bioquímica  
da Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**SINARA ASSUNÇÃO DA CUNHA**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria. RS

**SÔNIA MARIA LUCAS DA SILVA**

Farmacêutica,  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte. MG

**STELA MARIS KUZE RATES**

Professora, da Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre. RS

**TELMA MARY SAKUDA**

Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

**TOSHIO HARAGUCHI**

Professor, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

**VERA LÚCIA DE MIRANDA**

Professora, da Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto. MG

**VIKTORIA T. DITADI**

Engenheira-química, Boehringer De Angeli  
Química e Farmacêutica Ltda.  
São Paulo. SP

**VITOR ALBERTO KERBER**

Professor, Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba. PR

**VLADI OLGA CONSIGLIERI**

Professora, Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo  
São Paulo. SP

# TEXTOS REVISADOS DE EDIÇÕES ANTERIORES

## *Monografias*

Ácido esteárico (1)  
Amido (7)  
Beladona (10)  
Boldo (11)  
Camomila (13)  
Cáscara sagrada (15)  
Cloridrato de difenidramina (18)  
Cloridrato de etambutol (19)  
Cloridrato de pilocarpina (20)  
Diazepam (23)  
Estearato de magnésio (26)  
Eucalipto (27)  
Glicose (28)  
Gonadotrofina coriônica (29)  
Hamamelis (30)  
Heparina sódica (32)  
Hidroclorotiazida (33)  
Indigotina (34)  
Ipecacuanha (41)  
Jaborandi (42)  
Lactose (43)  
Lanolina anidra (44)  
Manitol (46)  
Metildopa (47)  
Metronidazol (48)  
Polissorbato 80 (58)  
Propilenoglicol (62)  
Sacarose (63)  
Sene (64)  
Sulfato ferroso (69)  
Valeriana (72)

## *Parte I*

IV.           Limpidez das soluções

# NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO PRIMEIRO FASCÍCULO

## *Monografias*

- Ácido sórbico (2)  
Amaranto (3)  
Amaranto laca de alumínio (4)  
Amarelo crepúsculo (5)  
Amarelo crepúsculo laca de alumínio (6)  
Azul brilhante (8)  
Azul brilhante laca de alumínio (9)  
Butilbrometo de escopolamina (12)  
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos (12.1)  
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável (12.2)  
Carmim da cochonilha (14)  
Clofazimina, cápsulas (16.1)  
Clorofilina cupro-sódica (17)  
Cloridrato de difenidramina, comprimidos (18.1)  
Cloridrato de difenidramina, solução oral (18.2)  
Cloridrato de etambutol, comprimidos (19.1)  
Cloridrato de prometazina, comprimidos (21.1)  
Cloridrato de prometazina, solução injetável (21.2)  
Cloridrato de prometazina, solução oral (21.3)  
Cloridrato de verapamil (22)  
Cloridrato de verapamil, comprimidos (22.1)  
Cloridrato de verapamil, solução injetável (22.2)  
Diazepam, cápsulas (23.1)  
Diazepam, comprimidos (23.2)  
Diazepam, solução injetável (23.3)  
Diazepam, solução oral (23.4)  
Eritrosina (24)  
Eritrosina laca de alumínio (25)  
Gonadotrofina coriônica, solução injetável (29.1)  
Heparina cálcica (31)  
Heparina cálcica, solução injetável (31.1)  
Heparina sódica, solução injetável (32.1)  
Hidroclorotiazida, comprimidos (33.1)  
Indigotina laca de alumínio (35)  
Insulina (36)  
Injetável de insulina neutra; (Insulina, solução injetável) (36.1)  
Insulina humana (37)  
Insulina humana, solução injetável (37.1)  
Injetável de insulina zinco e protamina; (Insulina NPH, suspensão injetável) (38)  
Insulina zíncica (cristalina), suspensão de; (Insulina ultra-lenta, suspensão injetável) (39)  
Insulina zíncica (composta), suspensão de; (Insulina zinco, suspensão injetável) (40)  
Maleato de dexclorfeniramina (45)  
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos (45.1)  
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável (45.2)  
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral (45.3)  
Metildopa, comprimidos (47.1)  
Metronidazol, comprimidos (48.1)  
Monoestearato de sorbitano (49)  
Monolaurato de sorbitano (50)  
Monoleato de sorbitano (51)  
Monopalmitato de sorbitano (52)  
Nifedipino (53)  
Nifedipino, cápsulas (53.1)  
Nitrate de pilocarpina (54)  
Polissorbato 20 (55)  
Polissorbato 40 (56)  
Polissorbato 60 (57)  
Ponceau 4R (59)  
Ponceau 4R laca de alumínio (60)  
Praziquantel (61)  
Praziquantel, comprimidos (61.1)  
Somatropina (65)  
Somatropina, pó para injeção (65.1)  
Sorbitol (66)  
Sorbitol, solução a 70% (67)  
Sorbitol, solução a 70% - rica em sorbitol (68)  
Sulfato ferroso, comprimidos (69.1)  
Sulfato ferroso, solução oral (69.2)  
Tartrazina (70)  
Tartrazina laca de alumínio (71)  
Vermelho 40 (73)  
Vermelho 40 laca de alumínio (74)

## *Parte I*

V.1.6. Uniformidade de doses unitárias.

V.5.1.9. Endotoxinas bacterianas

# MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 1

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Ácido esteárico	1	(1996)
Ácido sórbico	2	(1996)
Amaranto	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio	4	(1996)
Amarelo crepúsculo	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio	6	(1996)
Amido	7	(1996)
Azul brilhante	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio	9	(1996)
Beladona	10	(1996)
Boldo	11	(1996)
Butilbrometo de escopolamina	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável	12.2	(1996)
Camomila	13	(1996)
Carmim da cochoilha	14	(1996)
Cáscara sagrada	15	(1996)
Clofazimina	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas	16.1	(1996)
Clorofilina cupro-sódica	17	(1996)
Cloridrato de difenidramina	18	(1996)
Cloridrato de difenidramina, comprimidos	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos	19.1	(1996)
Cloridrato de pilocarpina	20	(1996)
Cloridrato de prometazina	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral	21.3	(1996)
Cloridrato de verapamil	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável	22.2	(1996)
Diazepam	23	(1996)
Diazepam, cápsulas	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral	23.4	(1996)
Eritrosina	24	(1996)
Eritrosina laca de alumínio	25	(1996)
Estearato de magnésio	26	(1996)
Eucalipto	27	(1996)
Glicose	28	(1996)
Gonadotrofina coriônica	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável	29.1	(1996)
Hamamelis	30	(1996)
Heparina cálcica	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável	31.1	(1996)
Heparina sódica	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável	32.1	(1996)
Hidroclorotiazida	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos	33.1	(1996)
Indigotina	34	(1996)

Indigotina laca de alumínio	35	(1996)
Insulina	36	(1996)
Insulina neutra, injetável de; (Solução injetável de insulina)	36.1	(1996)
Insulina humana	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável	37.1	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de; (Suspensão injetável de insulina NPH)	38	(1996)
Insulina zínica (cristalina), suspensão de; (Suspensão injetável de insulina ultra-lenta)	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de; (Suspensão injetável de insulina zinco)	40	(1996)
Ipecacuanha	41	(1996)
Jaborandi	42	(1996)
Lactose	43	(1996)
Lanolina anidra	44	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral	45.3	(1996)
Manitol	46	(1996)
Metildopa	47	(1996)
Metildopa, comprimidos	47.1	(1996)
Metronidazol	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos	48.1	(1996)
Monoestearato de sorbitano	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano	50	(1996)
Monoleato de sorbitano	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano	52	(1996)
Nifedipino	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas	53.1	(1996)
Nitrato de pilocarpina	54	(1996)
Polissorbato 20	55	(1996)
Polissorbato 40	56	(1996)
Polissorbato 60	57	(1996)
Polissorbato 80	58	(1996)
Ponceau 4R	59	(1996)
Ponceau 4R laca de alumínio	60	(1996)
Praziquantel	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos	61.1	(1996)
Propilenoglicol	62	(1996)
Sacarose	63	(1996)
Sene	64	(1996)
Somatropina	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção	65.1	(1996)
Sorbitol	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70%	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% — rica em sorbitol	68	(1996)
Sulfato ferroso	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos	69.1	(1996)
Sulfato ferroso, solução oral	69.2	(1996)
Tartrazina	70	(1996)
Tartrazina laca de alumínio	71	(1996)
Valeriana	72	(1996)
Vermelho 40	73	(1996)
Vermelho 40 laca de alumínio	74	(1996)
Cápsulas		(1996)
Clofazimina	16.1	(1996)

Diazepam	23.1	(1996)
Nifedipino	53.1	(1996)
<b>Comprimidos</b>		
Butilbrometo de escopolamina	12.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol	19.1	(1996)
Cloridrato de prometazina	21.1	(1996)
Cloridrato de verapamil	22.1	(1996)
Diazepam	23.1	(1996)
Hidroclorotiazida	33.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.1	(1996)
Metildopa	47.1	(1996)
Metronidazol	48.1	(1996)
Praziquantel	61.1	(1996)
Sulfato ferroso	69.1	(1996)
<b>Pó para soluções injetáveis</b>		
Somatropina	65.1	(1996)
<b>Soluções injetáveis</b>		
Butilbrometo de escopolamina	12.2	(1996)
Cloridrato de prometazina	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil	22.2	(1996)
Diazepam	23.3	(1996)
Gonadotrofina coriônica	29.1	(1996)
Heparina cálcica	31.1	(1996)
Heparina sódica	32.1	(1996)
Insulina neutra, injetável de; (Solução injetável de insulina)	36.1	(1996)
Insulina humana	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.2	(1996)
<b>Soluções orais</b>		
Cloridrato de difenidramina	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina	21.3	(1996)
Diazepam	23.4	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.3	(1996)
Sulfato ferroso	69.2	(1996)
<b>Suspensões injetáveis</b>		
Insulina zinco e protamina de; (Insulina NPH)	38	(1996)
Insulina zíncica (cristalina); (Insulina ultra-lenta)	39	(1996)
Insulina zíncica (composta); (Insulina zinco)	40	(1996)
<b>Textos da Parte I</b>		
Limpidez das soluções	IV	(1996)
Uniformidade de doses uniárias	V.1.6	(1996)
Endotoxinas bacteriana	V.5.1.9	(1996)

# MONOGRAFIAS

**ÁCIDO ESTEÁRICO***Acidum stearicum*

1388.01-0

Ácido octadecanóico

Mistura de ácidos esteárico ( $C_{18}H_{36}O_2$  - 284,47) e palmítico ( $C_{16}H_{32}O_2$  - 256,42). O conteúdo de cada um dos dois ácidos graxos é de, no mínimo, 40% e a soma dos dois componentes não deve ser inferior a 90%. Pode conter antioxidante.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Massa sólida, de cor branca ou fracamente amarelada, de aspecto lustroso e cristalino, ou pó branco ou branco-amarelado. Odor e sabor são fracos, semelhantes aos de sebo não rançoso. Forma estearatos insolúveis com vários metais.

**Solubilidade.** 1 g é solúvel em 20 ml de etanol, em 2 ml de clorofórmio, em 3 ml de éter etílico, em 25 ml de acetona e em 6 ml de tetracloreto de carbono. É muito solúvel em sulfeto de carbono, solúvel em acetato de amila, benzeno e em tolueno. Insolúvel em água.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão:** entre 54-70 °C (V.2.2). Uma vez fundido, deve se solidificar a temperatura não inferior a 54 °C (V.3.3.3).

**Volatilização:** lentamente, entre 90-100 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**Índice de acidez** (V.3.3.7). 200 a 212.

**Índice de ésteres** (V.3.3.9). 0 a 10.

**Índice de iodo** (V.3.3.10). Não mais que 4.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 200 a 220.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Ácidos minerais.** Agitar, durante 2 minutos, 5 g da amostra fundida com volume igual de água quente; esfriar e filtrar; o filtrado, após a adição de uma gota de alaranjado de metila SI, não deve adquirir coloração avermelhada.

**Parafina e outras substâncias não saponificáveis.** Ferver em balão cerca de 1 g com 30 ml de água e 0,5 g de carbonato de sódio; a solução resultante, enquanto quente, é límpida ou, no máximo, levemente opalescente.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%, determinadas sobre alíquota de cerca de 4 g, mineralizada a temperatura máxima de 500 °C.

**IMPUREZAS**

**Metais pesados.** No máximo 0,002% (V.3.2.3 - Método II, à temperatura máxima de 500°C).

**TESTES MICROBIOLÓGICOS**

Proceder a contagem de bactérias aeróbicas totais (V.5.1.6). O máximo permitido é 1000 UFC/g. A contagem de fungos e leveduras não deve exceder 50 UFC/g. Microorganismos patogênicos: ausentes.

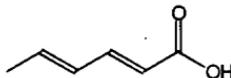
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**CATEGORIA**

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

**ÁCIDO SÓRBICO**  
*Acidum sorbicum*

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

112,13

3782.01-5

Ácido (E,E)-2,4-hexadienóico

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101% de C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, calculado em relação à substância anidra.

C. Dissolver 0,2 g em 2 ml de etanol e adicionar 0,2 ml de água de bromo. A solução descora.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** Solução a 5% em etanol a 96% deve ser límpida (V.2.16) e incolor (V.2.12).

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em etanol e em éter. Pouco solúvel em água.

**Água (V.2.20.1).** Determinar em 2 g de substância. Não deve conter mais que 0,5%.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 132-136 °C.

**Cinzas Sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de substância. Não deve resultar mais que 0,2%.

**IDENTIFICAÇÃO**

O ensaio A pode ser omitido se os ensaios B e C forem efetuados e, de forma recíproca, os ensaios B e C podem ser omitidos se for executado o ensaio A.

**IMPUREZAS**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.4) de dispersão em brometo de potássio corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com ácido sórbico padrão.

**Aldeídos.** Dissolver 1 g em mistura de 50 ml de isopropanol 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 desta solução adicionar 1 ml de solução 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 solução de fucsina descorada SR em mistura de 1,5 ml de solução padrão de acetaldeído (100 ppm), 4 ml de isopropanol e 4,5 ml de água, preparada em paralelo. Máximo de 0,15%, calculado como C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O.

B. Dissolver 50 mg em água e completar o volume para 250 ml. Diluir 2 ml desta solução para 200 ml com ácido clorídrico 0,1 M. Medir a absorção da solução na faixa de 230 a 350 nm. A substância exibe máximo de absorção em 264 nm ± 2 nm. A(1%, 1 cm) = 2150 a 2550 em 264 nm.

**Metais pesados.** 12 ml de solução a 5% (p/V) em etanol a 96% deve satisfazer ao Ensaio-limite

de metais pesados (V.3.2.3.- método. II). Usar 5 ml de solução padrão de chumbo (1 ppm Pb) e 5 ml de etanol a 96 % para preparar o padrão (10 ppm ou 0,001%).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g em 50 ml de metanol e 25 ml de água previamente neutralizados com solução de hidróxido de sódio 0,02 M. Usando como indicador 0,2 ml de fenolftaleína SI, titular a amostra com hidróxido de sódio 0,1 M SV, até obter coloração rósea persistente por 30 segundos. Um ml de solução de hidróxido de sódio 0,1 M corresponde a 11,21 mg de  $C_6H_8O_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### CATEGORIA

Conservante antimicrobiano, especialmente contra fungos e leveduras.

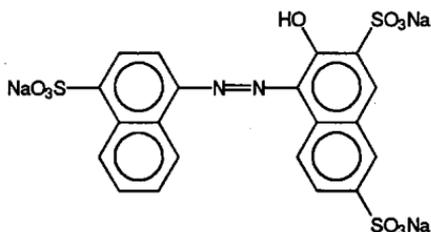
---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Solução padrão de acetaldeído a 100 ppm ou 0,01 %

*Preparação* - Dissolver 1 g de acetaldeído em isopropanol e completar para 100 ml. Transferir 1 ml e completar para 100 ml com o mesmo solvente. Preparação extemporânea.

## AMARANTO

C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub>

604,5

CI 16185. EEC N° E123. INS 123

Corante orgânico sintético, constituído principalmente do sal trissódico do ácido 3-hidroxi-4-[(4-sulfo-1-naftalenil) azo]-2,7-naftalenodissulfônico, na proporção mínima de 85%, podendo ter, no máximo, 4% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, castanho-avermelhado. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, dando solução límpida cor de vinho, em metanol e em glicérol. Pouco solúvel em etanol. Insolúvel em éter etílico e em acetona.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 1 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve ter espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao padrão de amarantho, preparado de igual forma. Na região entre 700 e 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 519, 330 e 217 nm e picos mínimos em 360 e 310 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10) como fase móvel, 2 µl da amostra devem dar mancha principal com *R<sub>f</sub>* próximo a 0,31, com cor e intensidade semelhantes aos do padrão corrido em paralelo, quando observado à luz ambiente e sob UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior que as de padrão equivalente a 4% corrido em paralelo. Substâncias voláteis (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme descrito em *Determinação da Perda por Dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos (em NaCl).** Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos (em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).** Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 5% de cloretos + sulfatos, calculados como sais sódicos.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosse-

guir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,5%.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder ao *Ensaio-limite para Metais Pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 0,004% ou 40 mg/kg (40 ppm).

**Arsênio (em As).** Transferir 1 g da amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1µg. O limite máximo é 0,0001% ou 1mg/kg (1 ppm).

**Chumbo, cobre, estanho e zinco.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são 0,001% ou 10 mg/kg para chumbo (em Pb); 0,002% ou 20 mg/kg para cobre (em Cu); 0,025% ou 0,25 g/kg para estanho (em Sn); 0,005% ou 50 mg/kg para zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 436$  em

519 nm, quando não se dispuser de padrão comparativo de pureza conhecida em base anidra. Calcular o teor do corante pela expressão:  $A \times 100 / 436 \times p = \%$  de amaranto na amostra (p/p), em que  $A$  = absorvância da amostra em 519 nm,  $p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos, com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação de ingestão diária aceitável (IDA):* 0 a 0,5 mg/kg de peso corporal (recomendação FAO, 1984).

## AMARANTO LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal trissódico do ácido 3-hidroxi-4-[(4-sulfo-1-naftalenil)azo]-2,7-naftalenodissulfônico sobre substrato de alumina.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, vermelho vinoso. 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. A solução da amostra, previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M* na concentração de 1 mg em 100 ml, deve ter espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de amaranto padrão preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 519, 330 e 217 nm e picos mínimos em 360 e 310 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

B. Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PÚREZA

**Corantes subsidiários.** Por cromatografia em camada delgada, conforme o descrito para a monografia *Eritrosina*, utilizando as soluções que seguem:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 ml hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 50 mg de amaranto padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a *solução (2)* para 4%, com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *solução (1)* para 4%, com o mesmo diluente.

Aplicar 2 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)*, conforme descrito na monografia *Eritrosina*. A mancha principal da *solução (1)* deve ter *Rf* e intensidade semelhante à da *solução* correspondente de padrão puro, e as manchas secundárias não devem exceder a 4%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da Perda por Dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g, agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

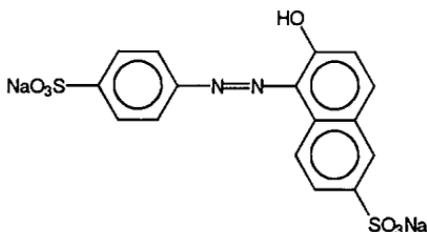
### DOSEAMENTO

Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo. Efetuar as diluições como descrito em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 519 nm. Calcular o teor do corante em relação ao padrão, como no *Doseamento de amaranto*. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Recebe a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, porém o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio e fornecer sua concentração.

## AMARELO CREPÚSCULO



$C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$

452,4

CI 15985. EEC N° E110. INS 110

Corante orgânico sintético, constituído principalmente do sal dissódico do ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftalenossulfônico, na proporção mínima de 85%, podendo ter, no máximo, 5% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, laranja-avermelhado. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, dando solução límpida amarelo-alaranjada, em etanol, metanol e em glicerol. Insolúvel em éter, acetona e em óleo mineral. Pouco estável em presença de agentes redutores.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 1 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de amarelo crepúsculo padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 481, 312, 234 e 211 nm e mínimos em 348, 286 e 218 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10) como fase móvel, 2 µl da amostra devem dar mancha principal com *Rf* próximo a 0,38, cor e intensidade semelhantes às do padrão corrido em paralelo, sob luz ambiente e UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior que as obtidas em cromatograma de amarelo crepúsculo padrão diluído a 5%, corrido em paralelo. Proceder como descrito para *Eritrosina*.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 130 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em  $Na_2SO_4$ ). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é de 5%.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosse-

guir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,5%.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder ao *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm.

**Arsênio (em As).** Transferir 1,0 g da amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm.

**Chumbo, cobre, estanho e zinco.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são: 10 ppm para chumbo (em Pb); 20 ppm para cobre (em Cu); 250 ppm para estanho (em Sn) e 50 ppm para zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 564$  em 481 nm, quando não se dispuser de padrão com-

parativo de pureza conhecida em base anidra. Calcular o teor do corante por meio da expressão:  $A \times 100/564 \times p = \%$  de amarelo crepúsculo na amostra (p/p), em que  $A$  = absorvância da amostra em 481 nm;  $p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número do lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos, com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação da ingestão diária aceitável (IDA):* 0 a 5 mg/kg de peso corporal (recomendação da FAO, 1984).

## AMARELO CREPÚSCULO LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal disódico do ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfonil)azo]-2-naftalenossulfônico sobre substrato de alumina, de forma a ter concentração de corante variável de 10 a 30%.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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 neste pH alcalino.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M* na concentração de 1 mg em 100 ml deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de amarelo crepúsculo padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 481, 312, 234 e 211 nm e mínimos em 348, 286 e 218 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

B. Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme descrito para a monografia *Amarelo crepúsculo*, utilizando as soluções que seguem:

*Solução (1):* 0,25 g em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 50 mg de amarelo crepúsculo padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a *solução (2)* a 5% com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *solução (1)* a 5% com o mesmo diluente.

Aplicar 2 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)*, conforme descrito na monografia *Eritrosina*. A mancha principal da *solução (1)* deve ter *Rf* e intensidade semelhantes à da *solução* correspondente de padrão puro e as manchas secundárias não devem exceder a 5%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g, agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

### DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito em *Identificação* e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 481 nm. Calcular o teor de corante em relação ao padrão como descrito no *Doseamento de amarelo crepúsculo*. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% de teor do corante declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Recebe a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, porém o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio e a concentração do corante.

## AMIDO

### *Amydum*

5049.01-6

O amido é obtido dos frutos, raízes e outras partes de diferentes vegetais. São considerados oficiais o amido de milho (*Zea mays* L., *Gramineae*), o amido de arroz (*Oryza sativa* L., *Gramineae*), o amido de trigo (*Triticum aestivum* L., *Gramineae*), o amido de mandioca (*Manihot utilissima* Pohl, *Euforbiaceae*) e o amido de batata (*Solanum tuberosum* L., *Solanaceae*).

Amidos obtidos de diferentes origens botânicas podem não ter propriedades idênticas quando usados com fins farmacêuticos, por exemplo, como desintegrante para comprimidos.

Quimicamente, o amido é mistura de polímeros que correspondem à fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . O amido de milho contém cerca de 27% de amilose e 73% de amilopectina.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, branco, inodoro e insípido. Quando examinado em camada fina, não deve apresentar impurezas visíveis ou sujidades.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel na água fria, etanol e demais solventes orgânicos.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

**Amido de milho.** Mistura de grãos de duas formas: quando provenientes da periferia do alvéolo são poliédricos, fortemente comprimidos, mostrando um hilo arredondado, rachado ou estelar e medem, em média, de 14 a 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro; quando oriundos da parte mais central do alvéolo mostram contorno pouco anguloso, irregularmente arredondado e são alongados, ovóides ou piriformes e com o hilo maior; seu tamanho varia de 10 a 35  $\mu\text{m}$ . Os grãos menores agrupam-se, por vezes, assemelhando-se a grãos compostos.

**Amido de arroz.** Grãos muito pequenos, poliédricos, com ângulos agudos e arestas retas, comumente reunidos em grupos, com diâmetro de 2 a 10  $\mu\text{m}$  (4 a 6  $\mu\text{m}$ , em média); os grãos arredondados são raros e o hilo frequentemente está ausente ou aparece como diminuta pontuação.

**Amido de trigo.** 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 a 35  $\mu\text{m}$  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 a 9  $\mu\text{m}$  (5 a 7  $\mu\text{m}$ , em média) de diâmetro. Também se apresentam em alguns grupos de 2 a 4 grãos.

**Amido de mandioca.** Grãos variando de 25 a 35  $\mu\text{m}$  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 batata.** Grãos simples, irregularmente ovóides ou subsféricos, raramente agrupados aos pares ou aos três, característicos. Os ovóides são desigualmente alongados ou triangulares, de 30 a 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro; os subsféricos medem de 10 a 35  $\mu\text{m}$ . O hilo é redondo, excêntricamente disposto na parte mais estreita do grão, com estrias bem nítidas e concêntricas.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar 1 g com 2 ml de água fria, verter sobre 15 ml de água fervente e ferver esta solução brandamente por 2 minutos, misturando com bastão. Resfriar. Deve se formar produto gelatinoso, claro e translúcido.

B. Adicionar à mistura gelatinosa descrita em A, uma gota de solução de iodo SR. Desenvolve-se cor azul profundo, que desaparece pela fervura e retorna pelo resfriamento.

C. Examinados à luz polarizada, os amidos devem mostrar o fenômeno da cruz negra.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (V.2.19).** Transferir para frasco não metálico 20 g da amostra, adicionar 100 ml de água para a formação de pasta, agitar continuamente, por 5 minutos a velocidade moderada. Determinar imediatamente o pH até que a primeira casa após a vírgula permaneça constante. O pH deve estar entre 4,5 e 7,0, para o amido de milho, e entre 5,0 e 8,0, para o de batata.

## IMPUREZAS

**Ferro.** Dissolver o resíduo obtido no teste de cinzas sulfatadas, em 8 ml de ácido clorídrico, com aquecimento suave. Diluir com água para 100 ml e homogeneizar. Transferir 25 ml desta solução para tubo de Nessler, adicionar 12 ml de água destilada e proceder ao *Ensaio-limite para ferro* (V.3.2.4 - Método I). O limite é 0,002%.

**Substâncias oxidantes.** Transferir 4 g para frasco de iodo de 125 ml e juntar 50 ml de água. Tampar e agitar por 5 minutos. Decantar para tubo de centrifuga com capacidade para 50 ml e centrifugar até clarear. Transferir 30 ml do sobrenadante límpido para frasco com tampa de capacidade para 125 ml. Adicionar 1 ml de ácido acético glacial e 0,5 a 1 g de iodeto de potássio. Colocar a tampa, agitar e deixar em repouso por 25 a 30 minutos, no escuro. Adicionar 1 ml de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,001 M SV até desaparecer a cor azul. Determinar o 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. Poderá consumir, no máximo, 1,4 ml de tiosulfato de sódio 0,001 M SV (equivalente a 0,002%).

**Dióxido de enxofre.** Misturar 20 g com 200 ml de água até obter suspensão homogênea e filtrar. A 100 ml do filtrado límpido adicionar 3

ml de amido SI e titular com iodo 0,02 N SV até a primeira cor azul permanente. Deverão ser consumidos, no máximo, 5,4 ml (equivalentes a 0,008 %).

**Perda por dessecação (IV.5).** Usar 1 g e ajustar estufa para 100-105 °C. No máximo 15%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Usar 2 g. No máximo 0,6%.

## TESTES MICROBIOLÓGICOS

Proceder a contagem de bactérias aeróbicas totais (V.5.1.6). Máximo permissível: 100 UFC/g. O amido deve cumprir o teste de ausência das espécies *Salmonella* sp e *Escherichia coli*. A contagem de fungos e leveduras pode ser, no máximo, de 100 UFC/g. Contaminação acentuada por fungos pode acarretar presença de aflatoxinas no amido.

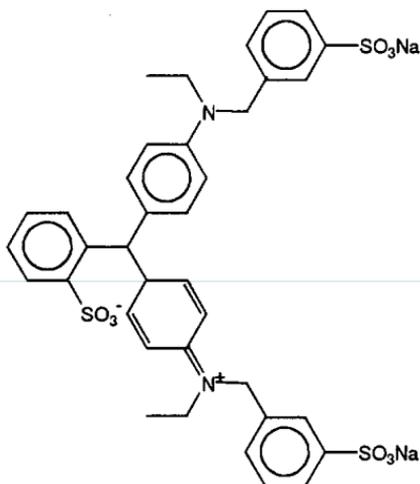
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade e dos insetos. O rótulo deve indicar a procedência botânica, número de lote, data de fabricação e prazo de validade (em geral 12 meses em sacos de papel multifolhados; a granel, 6 meses).

## CATEGORIA

O amido de milho é diluente ou excipiente em comprimidos, cápsulas, pomadas e pós. Também é usado como aglutinante ou desintegrante para comprimidos; alimento e como reagente de laboratório.

## AZUL BRILHANTE

C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>

792,8

CI 42090. EEC N<sup>o</sup> E133. INS 133

Corante orgânico sintético constituído, principalmente, do sal dissódico do *N*-etil-*N*-[4-[[4-etil[(3-sulfofenil)metil]amino]fenil](2-sulfofenil)metileno]-2,5-cicloexadieno-1-ilideno]-3-sulfobenzenometanamínio hidróxido interno de amônio e quantidades menores dos isômeros (*p*-sulfofenil) e (*o*-sulfofenil), na proporção mínima de 85% de corante total, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 0,5 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao do espectro de azul brilhante padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 629, 408, 306 e 204 nm e mínimos em 460, 349 e 270 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, azul-escuro, com brilho metálico. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água dando solução azul límpida, assim como em etanol, metanol e glicerol. Insolúvel em éter e em acetona.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10) como fase móvel, 2 µl da amostra devem dar mancha principal com *R<sub>f</sub>* próximo a 0,39 e cor e intensidade semelhantes ao do padrão corrido em paralelo, quando observado à luz ambiente e sob UV curto. As manchas

secundárias, de  $R_f$  0,49 e 0,32, não deverão ter intensidade maior que a do padrão equivalente a 1%, corrido em paralelo.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

#### IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 6%.

**Substâncias insolúveis em água**. Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,5%.

**Metais pesados** (em Pb). Incinerar 0,5g da amostra em cadinho de sílica a 400-500 °C e proceder ao *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm.

**Arsênio** (em As). Transferir 1 g da amostra para frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm.

**Chumbo, cobre, estanho e zinco**. Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13).

Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são 10 ppm para chumbo (em Pb); 20 ppm para cobre (em Cu); 250 ppm para estanho (em Sn) e 50 ppm para zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 1840$  em 629 nm, como referência, quando não se dispuser de azul brilhante padrão em base anidra. Calcular o teor de corante por meio da expressão:  $A \times 100/1840 \times p = \%$  de azul brilhante na amostra (p/p), em que  $A$  = absorvância da amostra no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 629 nm,  $p$  = o peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação da ingestão diária aceitável* (IDA): 0 a 12,5 mg/kg de peso corporal (recomendação FAO, 1970).

## AZUL BRILHANTE LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal disódico do *N*-etil-*N*-[4-[[[4-[etil[(3-sulfofenil) metil] amino] fenil] (2-sulfofenil) metileno]-2,5-cicloexadieno-1-ilideno](3-sulfobenzenometanamínio hidróxido interno de amônio sobre substrato de alumina, de forma a ter concentração de corante de 10 a 20%.

*Solução (1)*: 0,25 g de amostra em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2)*: 50 mg de azul brilhante padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3)*: diluir a *solução (2)* a 1% com o mesmo diluente.

*Solução (4)*: Diluir a *solução (1)* a 1% com o mesmo diluente.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, de cor azul. Higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em hidróxido de sódio *M*, porém o corante decompõe-se lentamente neste pH alcalino.

Aplicar 2 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)*, conforme descrito na monografia *Eritrosina*. A mancha principal das *soluções (1) e (2)* deve ter *R<sub>f</sub>*, cor e intensidade semelhantes, e as manchas secundárias não devem ter intensidade superior a 1%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M* na concentração de 5 mg em 100 ml, deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de Azul Brilhante padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 629, 408, 306 e 204 nm e mínimos em 460, 349 e 270 nm. Proceder como descrito em *A* na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

**B.** Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g de laca e agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme descrito para *Azul brilhante*, utilizando as soluções que seguem:

### DOSEAMENTO

Preparar a mostra como descrito em *Identificação*. Levar ao espectrofotômetro calibrado con-

tra o diluente, como branco, no comprimento de onda de absorção máxima, em cerca de 629 nm. Proceder como o descrito na monografia *Azul brilhante*. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Por receber a mesma denominação do corante puro e a mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio bem como a concentração do corante.

## BELADONA

*Belladonnae folium*

*Atropa belladonna* L. - SOLANACEAE

A droga é constituída de folhas e sumidades floridas secas, contendo, no mínimo, 0,3% de alcalóides totais, calculados em hiosciamina com referência ao material seco a 100-105 °C.

mede até 2,5 cm de comprimento por 1,2 cm de largura. O androceu tem cinco estames epipétalos. O gineceu é de ovário súpero, bilocular, com numerosos rudimentos seminiais. O fruto é subglobular, de cor verde até castanho ou negro-violáceo, com até 1,2 cm de diâmetro e cálice persistente. O fruto, quando maduro, contém numerosas sementes marrons, reniformes.

### NOMES POPULARES

Beladona, cereja-do-inferno

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem sabor amargo e desagradável e odor fracamente nauseante, lembrando o do fumo.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas são elípticas, oval-lanceoladas a largamente ovadas, inteiras, de ápice acuminado, base atenuada, simétrica e algo decurrente, e bordo inteiro. Medem 5-25 cm de comprimento e 3-12 cm de largura, com pecíolos de 0,5-4 cm. A coloração varia do verde ao castanho-esverdeado, sendo mais escura na face superior. 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 no pecíolo. A nervação é do tipo penínérvea, sendo que as nervuras laterais partem da nervura mediana num ângulo de cerca de 60° e se anastomosam próximo ao bordo. A superfície da folha 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. As sumidades floridas apresentam a haste oca e achatada, na qual se inserem folhas geminadas, de tamanho desigual, na axila das quais estão flores solitárias. As flores possuem cálice persistente, gamossépalo, de 5 lobos triangulares; a corola é campanulada, purpúrea a castanho-amarelada, com cinco pequenos lobos voltados para o exterior. A corola

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha apresenta epiderme uniestratificada, de paredes anticliniais sinuosas, de cutícula delgada e finamente estriada. Tricomas tectores e glandulares são numerosos nas folhas jovens e sobre as nervuras das folhas adultas. Os tricomas tectores são pluricelulares (duas a cinco células), 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 unicelular e cabeça pluricelular, formada por quatro a sete células, de aspecto ovóide a piriforme. Os estômatos, do tipo anisocítico, são mais freqüentes na epiderme abaxial. O mesofilo é composto por camada de parênquima paliádico e, logo abaixo, parênquima esponjoso, onde ocorrem grandes idioblastos com cristais tetraédricos de oxalato de cálcio (raramente prismas e maclas) ou arcia microcristalina. A nervura mediana é saliente em ambas as faces e apresenta feixes vasculares biclaterais em arco aberto, sendo o floema intra-axilar descontínuo. Abaixo da epiderme, em ambas as faces da nervura mediana, ocorre colênquima angular. O caule, quando presente, apresenta epiderme com cutícula estriada e alguns tricomas. No parênquima cortical interno ocorrem ilhotas de elementos de tubos crivados perimedulares e elementos de vaso com espessamento reticulado. Nos parênquimas cortical e medular ocorrem microcristais de oxalato de cálcio. O cálice contém tricomas glandulares pluricelulares, unisseriados, semelhantes aos das folhas. A corola tem a epiderme interna revestida de papilas; a epiderme externa tem paredes anticliniais onduladas com tricomas semelhantes aos do cálice e da folha.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó possui coloração verde escura e o odor da droga inteira. Apresenta fragmentos de limbo com células epidérmicas de paredes anticlinais sinuosas e cutícula com estrias. A epiderme adaxial apresenta poucos estômatos anisocíticos, sendo o parênquima paliçádico abaixo, bastante compacto. A epiderme abaxial apresenta numerosos estômatos anisocíticos e raros tricomas tectores e glandulares. As células epidérmicas sobre as nervuras, em vista frontal, são alongadas e têm paredes finas. Fragmentos de parênquima esponjoso com células contendo cristais de oxalato de cálcio em grandes idioblastos são muito freqüentes. Os mesmos idioblastos podem ocorrer no parênquima paliçádico e no parênquima dos ramos. Cristais prismáticos (prismas e maclas) e microcristais ocorrem em todos os parênquimas.

Também podem ser observados cristais dos tipos descritos, isolados, devido à fragmentação do material. Fragmentos de caule ou ramos apresentam vasos com espessamento parietal reticulado. Tricomas glandulares, como os descritos anteriormente, são encontrados presos às demais células da epiderme, isolados ou fragmentados. Tricomas tectores podem ocorrer ocasionalmente.

## IDENTIFICAÇÃO

A. 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 hidróxido de amônio SR e adicionar através do filtro 15 ml de água. Transferir a solução alcalina para funil de separação e extrair sucessivamente com 3 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, procedendo à evaporação do solvente. Reservar a terceira para a execução do ensaio de cromatografia (B).

Em uma das cápsulas, adicionar 0,5 ml de ácido nítrico fumegante e evaporar em banho-maria à secura completa. Adicionar algumas gotas de solução alcoólica de hidróxido de potássio a 3% (p/V). Desenvolve-se coloração violeta, que se intensifica com a adição de 1 ml de acetona, caracterizando a presença de atropina e/ou hiosciamina. Na segunda cápsula, adicionar uma gota de Reagente de Wasicky SR e aquecer ligeiramente. Forma-se coloração roxo-avermelhada, a princípio nas bordas e, posteriormente, em toda gota (atropina e/ou hiosciamina).

B. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G com es-

passura de 250  $\mu$ m como suporte e mistura tolueno-acetato de etila-dietilamina (7:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 20  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções:

*Solução amostra*: Na cápsula reservada para esse fim no ensaio de identificação A, dissolver o resíduo com 0,25 ml de metanol.

*Solução de referência*: dissolver 24 mg de sulfato de atropina em 9 ml de metanol e 7,5 mg de bromidato de escopolamina em 10 ml de metanol. Misturar 9 ml da solução de sulfato de atropina e 1 ml da solução de bromidato de escopolamina.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Dessecar a placa a 100-105 °C por 15 minutos. Deixar esfriar e nebulizar sucessivamente com Reagente de Dragendorff SR e solução etanólica de ácido sulfúrico a 5% SR (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 de referência* apresenta, quando examinada sob luz visível, bandas com *Rf* variando de 0,3 a 0,45, correspondentes à hiosciamina/atropina e bandas com *Rf* variando de 0,55 a 0,65, correspondentes à escopolamina. As bandas da *solução amostra* deverão ser semelhantes quanto à posição e coloração àquelas obtidas com a *solução de referência*.

## ENSAIOS DE PUREZA

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 15%.

Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5). No máximo 3%.

**Matérias orgânicas estranhas** (V.4.2.2). Não mais que 3% de caules com diâmetro superior a 5 mm. Não deverá conter fragmentos de folhas com ráfides entre as nervuras (*Phytolacca americana* L.), nem apresentar camadas de células com maclas de oxalato de cálcio ao longo das nervuras (*Ailanthus altissima* Swingle).

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 10 g da droga pulverizada (250  $\mu$ m), dessecada (100-105 °C) até peso constante e transferir para erlenmeyer cônico de 250 ml, com rolha esmerilhada. Adicionar 80 ml de éter isento de peróxidos e 20 ml de

etanol. Arrolhar, agitar vigorosamente e deixar em repouso por 10 minutos. Adicionar 7 ml de hidróxido de amônio, arrolhar novamente e agitar freqüentemente por 2 horas. Deixar sedimentar, filtrar e recolher o filtrado em bécuer de 250 ml. Adicionar ao resíduo do erlenmeyer cerca de 20 ml de mistura de 4 partes de éter e 1 parte de etanol (V/V), agitar e filtrar, reunindo os filtrados. Repetir esta última etapa, até que algumas gotas do filtrado, recolhidas na saída do funil, acidificadas com uma gota de ácido clorídrico 0,1 M, não apresente mais turvação pela adição de uma gota de Reagente de Mayer SR. Concentrar o filtrado em banho-maria até cerca de 10 ml; transferir o concentrado para funil de separação, lavando o bécuer com 3 alíquotas de 10 ml de clorofórmio, por 3 vezes sucessivas. Misturar os líquidos de lavagem ao contido no funil de separação, adicionar 10 ml de água destilada e 2 ml de ácido clorídrico 0,1 M e agitar cuidadosamente. Repetir esta última operação mais duas vezes (ou até reação de Mayer negativa da fase aquosa ácida), separando as camadas aquosas ácidas e transferindo-as para outro funil de separação.

Alcalinizar os extratos aquosos ácidos reunidos com hidróxido de amônio SR e extrair os alcalóides com alíquotas de clorofórmio, até reação de Mayer negativa no último extrato clorofórmico (evaporar algumas gotas do extrato, acidificar com ácido clorídrico 0,1 M e adicionar uma gota do Reagente de Mayer SR). Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar em banho-maria. Dissolver o resíduo com 25 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV e dosear o excesso de ácido clorídrico com hidróxido de sódio 0,01 M SV, usando como indicador 0,2 ml da solução de vermelho de metila SI. Cada ml da solução de hidróxido de sódio 0,01 M SV consumido corresponde a 2,8936 mg de alcalóides totais expressos em hiosciamina.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e da umidade.

## BOLDO

### *Boldo folium*

*Peumus boldus* Molina - MONIMIACEAE

A droga é constituída pelas folhas secas, contendo, no mínimo, 0,2 % de alcalóides totais expressos em boldina e, no mínimo, 1,5 % de óleo essencial.

#### NOMES POPULARES

Boldo, boldo do Chile

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor aromático característico, canforáceo e levemente acre, que se acentua com o esmagamento. Sabor amargo e um tanto acre.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A folha é coriácea, grossa, simples, inteira, plana, quebradiça, curtamente peciolada, elíptica, ovalo-elíptica a oblongo-ovalada, de 3 a 7 cm de comprimento e 2 a 5 cm de largura, de cor verde-acinzentada a cinzento-prateada, raramente avermelhada. O limbo apresenta ápice obtuso, base arredondada e simétrica, com os bordos ligeiramente emarginados e revolutos, isto é, voltados para a face abaxial. A face adaxial é áspera ao tato, com numerosas protuberâncias, onde se inserem tricomas simples, bifurcados ou estrelados. A face abaxial é quase lisa, com poucas protuberâncias, com tricomas entre as nervuras, sendo essas visivelmente salientes. As nervuras secundárias formam ângulos abertos, anastomosando-se próximo à margem, formando linha contínua e sinuosa junto ao bordo. A folha, quando observada contra a luz, mostra pontuações translúcidas, devido à presença de grandes células oleíferas.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Ao nível da nervura mediana a folha é côncavo-convexa, mostrando um feixe vascular em arco

aberto, envolto por uma bainha contínua de fibras esclerenquimáticas, ou por fibras sob a forma de ilhotas, na face abaxial. Nas extremidades do conjunto descrito, voltadas para a face adaxial, encontram-se duas pequenas ilhotas de feixes vasculares. No limbo, a epiderme adaxial é formada por células de contorno poligonal, quando vista frontalmente, de paredes quase retas e recobertas por cutícula lisa e espessa. Essa epiderme não possui estômatos, mas apresenta pequenas protuberâncias pluricelulares, onde se acham inseridos tricomas simples, bifurcados ou estrelados, freqüentemente caducos. Abaixo da epiderme adaxial ocorre hipoderme, formada por uma, ou raramente duas camadas de células, sendo essas maiores, achatadas, incolores e de paredes espessadas. O mesófilo é formado por uma ou duas camadas de parênquima paliçádico e várias camadas de parênquima esponjoso. Nos dois tipos de parênquima são encontradas células oleíferas, volumosas, globosas e de paredes suberizadas. Também, podem ser encontrados pequenos cristais quase aciculares. A epiderme abaxial apresenta numerosos estômatos anomocíticos, rodeados de até sete células adjacentes. As células da epiderme abaxial têm paredes mais onduladas do que as células da epiderme adaxial e apresentam menor número de tricomas, geralmente estrelados e caducos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó deve conter fragmentos das estruturas descritas anteriormente, especialmente as células oleíferas e a hipoderme. A presença de tricomas estrelados auxilia na identificação.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Triturar algumas folhas com etanol. Evaporar o álcool em banho-maria. Adicionar ao resíduo resultante algumas gotas da solução de vanilina a 1% em ácido clorídrico SR. Desenvolve-se coloração castanho-avermelhada ou vermelha intensa.

**B. Determinação de alcalóides por Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)**, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila-acetona-metanol-dietilamina (45:30:20:5), como fase móvel. Preparar as seguintes soluções:

*Solução amostra*: triturar 5 g de folhas secas de boldo com 5 ml de hidróxido de amônio diluído a 25 % (V/V). Macerar por duas horas em 50 ml de mistura de éter etílico e diclorometano (3:1), com agitação manual freqüente. Filtrar e extrair três vezes em funil de separação com 10 ml de ácido clorídrico SR. Reunir as fases aquosas e adicionar hidróxido de amônio diluído a 25 % (V/V), até pH 9,0. Extrair novamente com a mistura de solventes orgânicos. Dessecar com sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar até *secura* em banho-maria. Retomar em 0,5 ml de metanol.

*Solução de referência*: dissolver 10 mg de boldina na mistura de 1 ml de diclorometano e 1 ml de metanol.

Aplicar separadamente sobre a cromatoplaça, em forma de banda, 50 µl da *solução amostra* e da *solução de referência*. Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Observa-se, sob luz ultravioleta (365 nm), a presença de mancha azul violácea fluorescente (*Rf* próximo a 0,5), correspondente à boldina. Nebulizar com o reagente de Dragendorff SR e observar à luz visível. A boldina apresenta coloração variando do alaranjado ao castanho.

**C. Determinação de óleos essenciais por Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)**, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura tolueno-acetato de etila (93:7), como fase móvel. Preparar *solução amostra* contendo 5% de óleo essencial em *n*-hexano. Aplicar sobre a cromatoplaça, em forma de banda, 50 µl desta solução e desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Após nebulização com vanilina sulfúrica SR e aquecimento a 100 °C por 5 minutos, observa-se a presença de duas manchas principais: uma de coloração azul violácea, com *Rf* próximo a 0,45, correspondente ao 1,8-cineol e outra, de coloração inicialmente rósea passando, em seguida, a ocre, com *Rf* aproximado de 0,6, correspondente ao ascaridol.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de umidade (V.4.2.3)**. No máximo 5 %.

**Cinzas totais (V.4.2.4)**. No máximo 10 %.

**Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5)**. No máximo 6 %.

**Matérias orgânicas estranhas (V.4.2.2)**. No máximo 3 %.

## DOSEAMENTO

**Alcalóides totais**. Umedecer 10 g de folhas secas e pulverizadas de boldo com 6 ml de hidróxido de amônio a 25 % (V/V). Deixar em contato por quinze minutos e, então, colocar a amostra em pequeno percolador, adicionar 150 ml de acetato de etila e macerar por 12 horas. Lixiviar com acetato de etila até a extração completa dos alcalóides, ou seja, quando algumas gotas do percolado acidificadas com ácido sulfúrico 0,25 *M* não apresentem mais turvação pela adição de uma gota de Reagente de Mayer SR. Transferir o percolado para funil de separação e agitar sucessivamente com 100 ml e depois duas vezes 60 ml de ácido sulfúrico a 2% ou até reação de Mayer negativa. Alcalinizar com hidróxido de amônio SR as fases aquosas ácidas reunidas e extrair os alcalóides sucessivamente com 100 ml e depois duas vezes 60 ml de diclorometano. Reunir as soluções orgânicas, transferir para funil de separação e lavar com água destilada até a neutralidade. Dessecar a solução orgânica com sulfato de sódio anidro, decantar e lavar o sulfato de sódio três vezes com 10 ml de diclorometano. Evaporar as frações orgânicas reunidas, sob vácuo, até a *secura*. Dissolver o resíduo em 15 ml de etanol previamente neutralizado em presença de vermelho de metila SI. 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 alcalóides totais, expressos em boldina, utilizando a expressão:  $32,74 (20 - n)/(100 - h) m = \%$  de boldina, em que *n* = número de ml de hidróxido de sódio 0,01 *M* SV; *m* = peso da amostra, em g; *h* = teor de umidade expresso em percentagem.

Óleos essenciais. Determinar o teor do óleo essencial das folhas secas de boldo, mediante *Destilação por arraste de vapor* (V.4.2.6). As folhas devem ser previamente trituradas em turbolizador com 100 ml de água. Usar balão de fundo redondo de 1 l, contendo 500 ml de água, como líquido de destilação, e 0,5 ml de xileno.

Utilizar 50 g de amostra e destilar com velocidade de 3-4 ml por minuto, por 4 horas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

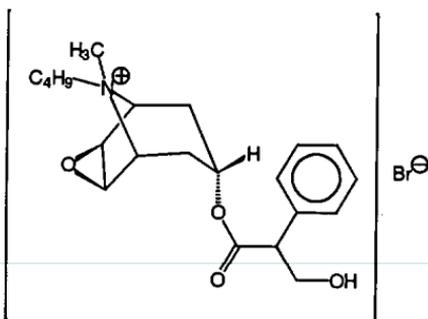
### Reagente de Dragendorff SR

*Preparação - Solução A:* dissolver 17 g de subnitrito de bismuto e 200 g de ácido tartárico em 800 ml de água; *Solução B:* dissolver 160 g de iodeto de potássio em 400 ml de água; *Solução estoque:* solução A + solução B; *Solução para nebulização:* 50 ml de solução estoque + 500 ml de água + 100 g de ácido tartárico.

### Reagente de Mayer SR

*Preparação -* Dissolver 1,35 g de cloreto de mercúrio em 60 ml de água e, separadamente, 7 g de iodeto de potássio em 20 ml de água. Misturar as duas soluções, agitar, filtrar e completar a 100 ml com água.

**BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA**  
*Scopolamini butilbromidium*



$C_{21}H_{30}BrNO_4$

440,4

0475.03

Brometo de [7(S)-(1a,2b,4b,5a,7b)]-9-butyl-7-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilproxi)-9-metil-3-oxa-9-azobiantridriociclo[3.3.1.0]2,4-nonano

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 101% de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  calculados em relação à substância seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco. Inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em diclorometano, solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 139-141 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

As reações de identificação B, D e E podem ser omitidas quando as identificações A, C e F forem efetuadas.

**A.** Dissolver 1,25 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume a 25 ml com o mesmo solvente. O *poder rotatório específico* (V.2.8) é de  $-18^\circ$  a  $-20^\circ$ .

**B.** Deve fundir entre 139-141 °C.

**C.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de amostra dessecada a 105 °C até peso constante, efetuado em dispersão em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda que o butilbrometo de escopolamina padrão.

**D.** A cerca de 1 mg, juntar 0,2 ml de ácido nítrico e evaporar até seca em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 ml de acetona e juntar 0,1 ml de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/V) em metanol. Desenvolve-se coloração violeta.

**E.** A 5 ml da solução preparada em *Ensaio de pureza*, juntar 2 ml de hidróxido de sódio SR. Não deve formar precipitado.

**F.** O butilbrometo de escopolamina fornece as reações do íon brometo (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto.** Dissolver 1,25 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volu-

me a 25 ml com o mesmo solvente. A solução obtida deve ser límpida e incolor.

**pH.** (V.2.19). 3,5 a 6,5 determinado na solução obtida em *Aspecto*.

### IMPUREZAS

**Substâncias relacionadas.** Determinar por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.1.17.4), empregando cromatógrafo provido de detector espectrofotométrico, ajustado a 210 nm, e coluna de aço inoxidável, de comprimento de 0,25 m e diâmetro interno de 4,6 mm, com enchimento de sílica-gel octilsilanizada para cromatografia (10 mm); solução de 2 g de laurilsulfato de sódio em mistura de 370 ml de HCl 0,001 M e de 680 ml de metanol como fase móvel; fluxo da fase móvel: 2 ml por minuto. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver 50 mg de butilbrometo de escopolamina e completar para 10 ml com a fase móvel.

**Solução (2):** dissolver 10 mg de bromidrato de escopolamina padrão e completar para 100 ml com a fase móvel. Transferir 5 ml desta solução e completar para 50 ml com a fase móvel.

**Solução (3):** transferir 5 ml da *solução (2)* e completar para 10 ml com fase móvel.

**Solução (4):** a 10 ml da *solução (2)*, juntar 40 µl da *solução (1)*.

Injetar 20 µl de *solução (4)*. A resolução entre os picos obtidos no cromatograma da *solução (4)*, correspondentes respectivamente à escopolamina e à butilescopolamina, devem ser, no mínimo, 2. Injetar, separadamente, 20 µl de cada solução. Programar o registro dos cromatogramas para o

dobro do tempo de retenção do pico principal. Se aparecer, no cromatograma obtido com a *solução (1)*, pico correspondente à escopolamina, sua área não deve ser superior à área do pico principal do cromatograma obtido com a *solução (3)*. Se aparecerem no cromatograma obtido com a *solução (1)* outros picos além do pico principal e o correspondente à escopolamina, a área de nenhum deles deve ser superior à área do pico principal do cromatograma obtido com a *solução (2)*. Não considerar o pico relativo ao íon brometo, que aparece próximo ao pico relativo ao solvente.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 100-105 °C em 0,5 g. Não deve ser superior a 2,5%.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). No máximo 0,1%, determinado em amostra de 0,5 g.

### DOSEAMENTO

Dissolver 0,4 g em 50 ml de água e juntar 10 ml de ácido nítrico 3 M. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV e determinar o ponto final de titulação por potenciometria, utilizando eletrodo indicativo de prata e eletrodo prata-cloreto de prata como eletrodo de referência. Um ml de nitrato de prata 0,1 M SV corresponde a 44 mg de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiespasmódico.

## COMPRIMIDOS DE BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

A. Agitar a quantidade de comprimidos, previamente pulverizados, contendo 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 ml de cloreto de metileno. Filtrar, evaporar até secura e triturar o resíduo com 5 ml de acetona. Evaporar o resíduo, até secura, a 50 °C, sob pressão não superior a 0,7 kPa por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14), obtido com o resíduo, em dispersão de brometo de potássio, deve corresponder ao espectro de butilbrometo de escopolamina padrão.

B. A 1 mg do resíduo obtido no ensaio A, juntar 0,2 ml de ácido nítrico e evaporar até secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 ml de acetona e adicionar 0,1 ml de solução metanólica de hidróxido de potássio a 3% (p/V). Desenvolve-se coloração violeta.

C. Agitar a quantidade de comprimidos, previamente pulverizados, contendo 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 ml de diclorometano. Filtrar, evaporar o filtrado até secura, agitar o resíduo com 50 ml de água e filtrar. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) do filtrado deve exibir máximos em 252, 257, 264 nm além de pico menor, bem definido, em 247 nm.

**Substâncias relacionadas.** Determinar por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel 60 G como suporte, e, mistura de diclorometano-etanol-água e ácido fórmico (9:9:1,5:0,5), como fase móvel. Aplicar separadamente 2 µl de cada uma das seguintes soluções:

*Solução (1):* agitar a quantidade de comprimidos, previamente pulverizados, contendo 20 mg de butilbrometo de escopolamina com 10 ml de ácido clorídrico 0,01 M até desintegração comple-

ta e centrifugar. Agitar energeticamente 2 ml desta solução com 2 ml de diclorometano. Após separação das fases, utilizar a fase aquosa superior.

*Solução (2):* diluir 0,2 ml da *solução (1)* para 10 ml com água.

*Solução (3):* diluir 0,3 ml da *solução (1)* para 10 ml com água.

Desenvolver a placa em câmara saturada até altura de aproximadamente 4 cm, por 15 minutos. Secar a placa com ar quente durante 15 minutos e revelar com solução diluída de iodobismutato de potássio R1 e, logo em seguida, com solução aquosa de nitrito de sódio a 5%. A mancha de cor parda, correspondente ao butilbrometo de escopolamina, obtida com a *solução (1)* não deve ser mais intensa do que a mancha principal, obtida com a *solução (2)*. As manchas pardas, eventualmente visíveis a *Rf* aproximado de 0,20 e 0,28, obtidas com *solução (1)*, não devem ser mais intensas do que a mancha principal, obtida com a *solução (3)*. A mancha parda, eventualmente visível a *Rf* aproximado de 0,56, obtida com *solução (1)*, não deve ser mais intensa do que a mancha principal, obtida com a *solução (3)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Uniformidade de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Tempo de desintegração** (V.1.4.1). Máximo de 10 minutos.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M.

*Aparelho:* pás, a 75 rpm.

*Tempo:* 45 minutos.

*Procedimento:* conforme (V.1.5).

**Tolerância:** Deve ocorrer dissolução de, no mínimo, 70% do conteúdo declarado.

## DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14.-3), com as soluções descritas a seguir:

*Solução (1)*: pesar quantidade de comprimidos, previamente pulverizados, contendo 3 mg de butilbrometo de escopolamina e agitar com 50 ml de água por 30 minutos. Adicionar água suficiente para completar 100 ml e filtrar. A 10 ml do filtrado, juntar 10 ml de água, 15 ml de diclorometano, 15 ml de solução de hexanitrodifenilamina a 0,01% (p/V) em diclorometano e 5 ml de hidróxido de sódio 5 M e misturar por 2 minutos. Após separação das fases, reservar a camada orgânica. Extrair a camada aquosa com porções sucessivas de 5 ml de diclorometano, até o desaparecimento completo da coloração. Juntar o extrato de diclorometano à camada orgânica reservada, filtrar através de algodão absorvente e adicionar diclorometano suficiente para completar 50 ml.

*Solução (2)*: preparar solução a 0,003% (p/V) de butilbrometo de escopolamina padrão em água. Tratar 10 ml desta solução como descrito na preparação da *Solução (1)*, iniciando a partir das palavras "juntar 10 ml de água..."

Medir as absorvâncias das duas soluções no comprimento de onda de máxima absorção, em torno de 420 nm, utilizando na cubeta de referência solução obtida repetindo o mesmo procedimento sem o produto. Calcular o conteúdo de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  a partir das absorvâncias obtidas.

B. Utilizar *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), empregando cromatógrafo provido de detector espectrofotométrico ajustado

em 210 nm; coluna de aço inoxidável, de 0,25 m de comprimento e 4,8 mm de diâmetro interno, com enchimento de sílica-gel octilsilanizada para cromatografia (10 mm). A fase móvel incorpora 2 g de laurilsulfato de sódio em mistura de 370 ml de ácido clorídrico 0,001 M e 680 ml de metanol. Ajustar o fluxo do solvente para 2 ml por minuto. Preparar as seguintes soluções:

*Solução (1)*: pesar quantidade de comprimidos, previamente pulverizados, contendo 40 mg de butilbrometo de escopolamina e diluir para 50 ml com o solvente empregado como fase móvel.

*Solução (2)*: dissolver 40 mg de butilbrometo de escopolamina padrão e completar para 50 ml com a fase móvel.

Injetar 20  $\mu$ l de *solução (2)* e determinar a assimetria do pico no cromatograma obtido com velocidade de papel 15 mm/min, utilizando a seguinte fórmula:  $T = W/2f$ , em que:  $T$  corresponde ao fator de assimetria. Deve ser, no máximo, 2,5.  $W$  corresponde à largura do pico, em mm, medida em altura de 5% da altura total;  $f$  é a distância em mm a 5% da altura entre a frente do pico e a perpendicular que passa pelo ponto máximo. Injetar separadamente 20  $\mu$ l de cada solução e calcular o conteúdo de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  a partir das áreas obtidas nos cromatogramas das *soluções (1) e (2)*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ . É preparada com água para injeção e esterilizada.

*Solução (3)*: diluir 0,2 ml da *solução (2)* para 10 ml com água.

*Solução (4)*: diluir 0,3 ml da *solução (2)* para 10 ml com água.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Evaporar até a secura volume contendo 0,1 g de butilbrometo de escopolamina, agitar o resíduo com diclorometano, filtrar, evaporar o filtrado até secura e triturar o resíduo com 5 ml de acetonitrila. Evaporar o resíduo até secura, a 50 °C, sob pressão não superior a 0,7 kPa, por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14), obtido com o resíduo, em dispersão de brometo de potássio, deve corresponder ao espectro de butilbrometo de escopolamina padrão.

B. A 1 mg do resíduo obtido em A, juntar 0,2 ml de ácido nítrico e evaporar até secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 ml de acetona e juntar 0,1 ml de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/V) em metanol. Desenvolve-se coloração violeta.

C. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 230 a 350 nm, da solução obtida no *Doseamento* deve exibir máximos em 252, 257, 264 nm além de outro, menor e bem definido, em 247 nm.

D. Determinar limites de substâncias relacionadas por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), como descrito na monografia *Comprimidos de butilbrometo de escopolamina*, utilizando as soluções que seguem:

*Solução (1)*: diluir o volume do injetável, contendo 20 mg de butilbrometo de escopolamina com água até 10 ml.

*Solução (2)*: dissolver 20 mg de butilbrometo de escopolamina padrão e 6 mg de cloreto de sódio em 10 ml de água.

### CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Líquido límpido, quase incolor, isento de impurezas mecânicas.

pH (V.2.19). 3,7 a 5,5.

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14.-3). Proceder como descrito no item A do *Doseamento* na monografia *Comprimidos de butilbrometo de escopolamina*, preparando a *solução (1)* como segue: diluir o volume contendo 80 mg de butilbrometo de escopolamina para 50 ml com água. Transferir 4 ml desta solução e completar para 250 ml com água. A 10 ml da solução resultante, juntar 10 ml de água, 15 ml de diclorometano, 15 ml de solução de hexanitrofenilamina a 0,01% (p/V) em diclorometano e 5 ml de hidróxido de sódio 5 M e misturar por 2 minutos. Após separação das fases, reservar a camada orgânica. Extrair da camada aquosa com porções sucessivas de 5 ml de diclorometano, até o desaparecimento completo da coloração. Juntar o extrato de diclorometano à camada orgânica reservada, filtrar através de algodão absorvente e adicionar diclorometano suficiente para completar 50 ml.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder como descrito no item B do *Doseamento* na monografia *Comprimidos de butilbrometo de escopolamina*, preparando a solução de amostra como segue: diluir o volume

contendo 40 mg de butilbrometo de escopolamina    EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO  
para 50 ml com a fase móvel.

Em ampola de vidro tipo I, protegida da luz.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Solução de iodobismutato de potássio R1

*Preparação - Solução (1):* dissolver 0,85 g de nitrato básico de bismuto em 10 ml de ácido acético glacial e 40 ml de água; *Solução (2):* dissolver 20 g de iodeto de potássio em 50 ml de água; *Solução-reativo:* misturar volumes iguais das soluções (1) e (2); *Solução visualizadora:* antes do uso, misturar 1 ml da solução-reativo com 2 ml de ácido acético glacial e 10 ml de água.

## CAMOMILA

### *Matricariae Flos*

#### *Matricaria recutita* L. - ASTERACEAE

A droga é constituída pelas inflorescências secas, com teor de óleo essencial de, no mínimo, 0,4%.

#### NOMES POPULARES

Camomila-vulgar, camomila-alemã, maçanilha.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As inflorescências apresentam odor aromático e agradável e sabor levemente amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Capítulos, quando maduros, de 10 a 17 mm de diâmetro, constituídos de receptáculo coberto de flores tubulosas amarelas rodeadas de flores liguladas brancas. Brácteas involucrais com 2 mm de comprimento e 0,5 mm de largura, em número de 12 a 17, ou 20, dispostas em duas ou três séries, imbricadas, as externas mais grosseiras, aumentando em número nas séries internas, oblongas, com a zona central engrossada, mas interrompida longitudinalmente próximo à nervura mediana; bordos escariosos e transparentes, ápice obtuso, margem inteira, sem tricomas totores, mas com tricomas glandulares bisseriados na face abaxial. Receptáculo de 6 a 8 mm (3 a 10) de diâmetro, cônico e óco, sem pálcas. Flores marginais liguladas, femininas, brancas, em número de 12 a 17, dispostas em uma só série, com o tubo da corola curto e reto, levemente amarelado, de até 1,5 mm de comprimento, comprimido na altura da abertura da lígula. Lígula bem desenvolvida, tridentada, longo-ovalada a oblonga, de até 10 mm de comprimento por até 2 a 3 mm de largura, marcada por 4 nervuras longitudinais, raramente ramificadas, unidas na região apical, formando três arcos de venação, o central arredondado e os dois laterais freqüentemente assimétricos, de tamanho igual. Papus coroniforme, hialino, irregularmente laciniado, às vezes ausente. Estilete dividido em

dois ramos papilosos, estigmas com aspecto penicilado devido à presença de tricomas coletores. Flores centrais tubulosas, hermafroditas, amarelas, numerosas, de até 2,5 mm de comprimento, com tubo reto e limbo pentalobado; lobos agudos, iguais, alargando-se a partir de forte constrição, onde se observa grande densidade de tricomas glandulares. Papus, normalmente, ausente; quando existente forma coroa hialina muito curta.

Cinco estames, sinânteros e epipétalos, sobresaindo um pouco na corola aberta. Ovário ínfero, unilocular e monospermico, verde-hialino na flor e marrom escuro na frutificação. Estilete igual ao da flor feminina. Aquênio obovoide, dorsalmente convexo, pentacostado.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As células da epiderme do receptáculo, quando vistas frontalmente, são poligonais ou retangulares, dispostas radialmente nos pontos de inserção das flores. Brácteas involucrais de margem escariosa formada por células alongadas de paredes finas e cutícula levemente estriada; estômatos anomocíticos numerosos, especialmente próximo à base. Na região interna as células têm paredes bastante espessadas, lignificadas, com numerosas pontuações; encontram-se, freqüentemente, grupos destes escleréides associados a células de paredes finas da margem das brácteas. Tricomas glandulares bisseriados, com um pé de 2 células e com cabeça formada por 2 a 4 células por série, com cutícula bem expandida, formando vesícula onde se deposita óleo essencial. Superfície adaxial da flor ligulada composta por células poligonais de paredes muito finas e levemente sinuosas, margem fortemente papilosa, com cutícula estriada e bordos inteiros; superfície abaxial não papilosa, com células de paredes periclinais sinuosas e cutícula fortemente estriada. Ocorrem tricomas glandulares esparsos na epiderme da lígula, entre as nervuras e no tubo da corola, particularmente numerosos na débil constrição que corresponde a abertura da lígula. Papus da flor ligulada representado por coroa mais comprida do que o aquênio, irregularmente laciniada, com células de paredes grossas com trabéculas escalariformes.

Lobos da corola da flor tubulosos papilosos na face interna, papilas com margem finamente estriada, células da epiderme da face interna alongadas longitudinalmente e com paredes pouco espessadas; face externa com células longitudinalmente alongadas e de paredes muito finas; células da margem irregularmente sinuadas, face externa e margem com numerosos tricomas glandulares. No mesofilo da corola de ambas as flores ocorrem pequenos cristais de oxalato de cálcio. As células do ápice dos estíletes, nos estigmas, são nitidamente papilosas. Os filetes dos estames são cilíndricos e a epiderme é composta de células pequenas, quadradas a retangulares em vista frontal, com paredes levemente espessadas; nas paredes das anteras encontram-se agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio e, no seu interior, grãos de pólen esféricos com 3 poros e exina verrucosa; grupos de grãos de pólen imaturos apresentam exina indistinta. Ovários dos dois tipos de flores com anel de três camadas de escleréides de paredes espessadas e côncavas na base; a epiderme do ovário é formada por células alongadas com paredes sinuosas, apresentando fileiras longitudinais de tricomas glandulares bisseriados, alternadas com grupos de 20 a 40 células oblongas a fusiformes, perpendiculares às anteriores, de paredes muito finas; ocorrem numerosos cristais de oxalato de cálcio nas paredes internas do ovário. Aquênios com células produtoras de mucilagem e tricomas glandulares na superfície; base formada por anel de escleréides isodiamétricos, com paredes grossas e lúme pequeno.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó deve conter fragmentos das estruturas anteriormente descritas.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 mm, como suporte, e mistura de tolueno-acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, em forma de banda, 50 µl de *solução amostra*, preparada como segue: adicionar 40 ml de diclorometano a cerca de 1,5 g de inflorescências de camomila e agitar mecanicamente por 40 minutos. Filtrar. Levar o filtrado à secura em

banho-maria. Dissolver o resíduo em quantidade de tolueno suficiente para obter 5 ml de solução. Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Deixar a mistura de solventes evaporar ao ar por 5 minutos e nebulizar a placa com solução de ácido sulfúrico a 5% em etanol. Deixar a placa secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar, em seguida, com solução de vanilina etanólica a 1% e colocar em estufa a 80 °C por 3 minutos. Observa-se banda de coloração marrom clara na parte inferior, com *Rf* aproximado de 0,25 (óxido de bisabolol). Na porção central do cromatograma visualiza-se banda violeta intensa referente ao (-)- $\alpha$ -bisabolol e acima desta, banda marrom (*Rf* próximo de 0,6), correspondente ao *cis/trans*- $\epsilon$ -inodiolol. Na linha da frente do solvente o cromatograma pode apresentar banda azul (tendendo ao violeta (azuleno). Observa-se, sob luz ultravioleta (365 nm), a presença de cumarinas: próximo à linha de aplicação banda roxa fluorescente (umbeliferona) e logo abaixo da banda correspondente ao (-)- $\alpha$ -bisabolol, outra banda roxa fluorescente de *Rf* aproximado de 0,35 (herniarina).

## ENSAIOS DE PUREZA

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 14%.

Materiais estranhos (V.4.2.2). No máximo 5% de pedúnculos de capítulos ou de corpos estranhos.

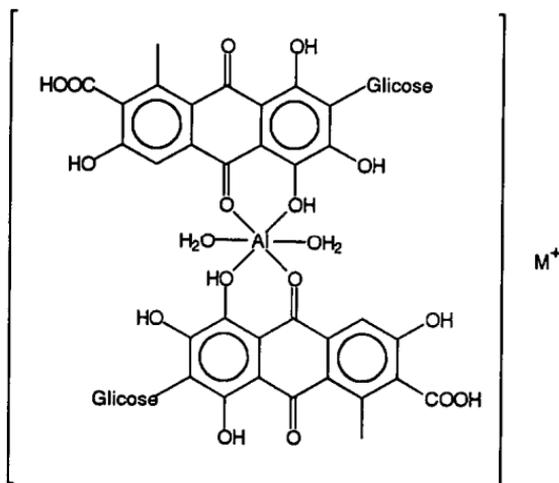
## DOSEAMENTO

Determinar o teor do óleo essencial das inflorescências mediante *Destilação por arraste de vapor* (V.4.2.6). Usar balão de fundo redondo de 1 l, contendo 500 ml de água, como líquido de destilação, e 0,5 ml de xileno. Utilizar 50 gramas de amostra e destilar com velocidade de 3-4 ml por minuto, durante 4 horas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e dos insetos, por período não superior a um ano.

## CARMIM DA COCHONILHA


 $C_{22}H_{20}O_{13}$ 

492,40

CI 75470 / EEC N° E 120

Ácido carmínico

Contém, no mínimo, 42% de ácido carmínico. Carmim é a laca de alumínio ou cálcio obtido do extrato aquoso de cochonilha, que consiste em corpos dessecados de fêmeas de insetos *Dactylopius coccus* Costa (*Coccus cacti* L.). A matéria corante deriva do ácido carmínico (ácido 7-alfa-D-glucopiranosil-9,10-diidro-3,5,6,8-tetraidroxi-1-metil-9,10-dioxo-2-antraquinocarboxílico). Nos produtos comerciais o princípio corante está ligado a cátions amônio, cálcio, sódio ou potássio, isolados ou associados, podendo haver excesso de cátions.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó friável vermelho ou vermelho escuro. O extrato de cochonilha é solução aquosa ou hidroalcoólica vermelho violácea.

**Solubilidade.** Carmim cálcico é pouco solúvel em água em pH 3,0 e facilmente solúvel em pH 8,5; o carmim amoniacal é facilmente solúvel em água em pH 3,0 a 8,5 e o ácido carmínico puro é facilmente solúvel em água em pH neutro.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Alcalinizar levemente dispersão aquosa da amostra em solução de hidróxido de sódio a 10%. Forma-se cor violeta.

**B.** A adição de cristais de ditionito de sódio à dispersão da amostra, em meio ácido ou alcalino, não descora a solução (diferença daorceína).

**C.** Pequena quantidade da amostra em cápsula de porcelana adicionada de duas gotas de ácido

sulfúrico concentrado, não deve sofrer alteração da cor.

**D.** Os espectros de absorção nas regiões visível e ultravioleta (V.2.14.-3) de ácido carmínico em solução de 15 µg/ml, em pH ácido, exhibe picos máximos em cerca de 494, 274 e 221 nm e mínimos em cerca de 385, 300 e 240 nm.

**E.** Cálcio. Incinerar cerca de 0,2 g da amostra em cadinho, esfriar e transferir para bécquer com pequeno volume de água. Adicionar 1 gota de vermelho de metila SI e, se necessário, acidificar com ácido clorídrico 2 M até viragem para vermelho. Adicionar oxalato de amônio SR: forma-se precipitado branco de oxalato de cálcio, insolúvel em ácido acético 6 M, mas solúvel em ácido clorídrico SR.

**F.** Alumínio. Incinerar cerca de 0,2 g da amostra em cadinho, esfriar e transferir as cinzas para bécquer com 20 ml de ácido acético a 30% e dissolver a quente. Dividir a solução em dois tubos e adicionar a um deles cerca de 2 ml de solução alcoólica recente a 0,3% de morina. Forma-se, sob UV longo, intensa fluorescência típica do alumínio, em contraste com o segundo tubo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 mg e prosseguir conforme *Determinação da Perda por Dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração.** Pesar 1 g. Proceder conforme descrito em (V.4.2.4). O limite máximo é 12%.

## IMPUREZAS

**Proteínas** (Não se aplica ao carmin amoniaca). Transferir exatamente cerca de 1 g de amostra para balão de Kjeldahl de 500 ml e prosseguir conforme descrito em V.3.4.2.1, recebendo o destilado em solução de ácido bórico a 4% contendo gotas de indicador de vermelho de metila e azul de metileno. O limite máximo é 25%.

**Substâncias insolúveis em hidróxido de amônio.** Pesar cerca de 0,25 g da amostra, dissolver com 2,5 ml de solução diluída de hidróxido de amônio (30 ml de amônia concentrada em 100 ml de água) e completar para 100 ml com água. A solução deverá ser límpida. Filtrar por filtro sin-

terizado de porosidade média, lavar o filtro com solução diluída de amônia e secar a 105 °C até peso constante. O limite máximo é 1%.

**Presença de adulterantes.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de *n*-butanol-água-ácido acético glacial (20:15:5) como fase móvel. Dissolver 50 mg da amostra em 10 ml de amônia diluída a 30% e aplicar 2 µl a 2 cm do bordo inferior. Colocar na cuba saturada e aguardar a ascensão da fase móvel até cerca de 10 cm. A amostra deve dar mancha com *R<sub>f</sub>*, cor e intensidade semelhantes às de padrão executado em paralelo.

**Arsênio (em As).** Transferir 1 g da amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 1 g da amostra em cadinho de sílica a temperatura inferior a 500 °C e proceder ao *Ensaio-limite para Metais Pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de Pb equivalente a 20 µg. O limite máximo é 20 ppm.

## CONTAMINANTES MICROBIANOS

Deverão ser efetuadas determinações microbiológicas para a pesquisa de microorganismos patogênicos (V.5.1.7), sempre que se tornar necessária a obtenção de dados sobre o estado higiênico-sanitário do produto. Bactérias do gênero *Salmonella* devem estar ausentes em 25 g do corante.

## DOSEAMENTO

Pesar 30 mg da amostra e transferir para bécquer de cerca de 100 ml com 30 ml de ácido clorídrico 2M. Levá-lo à fervura branda até dissolução. Esfriar e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 1000 ml, completar o volume com água e homogeneizar. Determinar a absorvância da solução cor-de-laranja, em espectrofotômetro adequado, usando cubas de quartzo de 1cm, no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 494 nm, utilizando-se água como branco. Se a absorvância encontrada não estiver dentro do intervalo de 0,20 a 0,25, ajustar a massa inicial da amostra. Calcular a porcentagem de ácido carmínico na amostra de acordo com a expressão:  $A \times 15 \times 100 / 0,262 \times p = \% \text{ de ácido carmínico}$

(p/p), em que  $A$  = absorvância da solução da amostra,  $0,262$  = absorvância de solução de ácido carminíco com  $15,0$  mg/1000ml e  $p$  = peso da amostra em mg. Deve conter, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do teor de ácido carminíco declarado no rótulo.

car o número do Color Index, o número de lote e a data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e protegidos da luz. As formas comerciais do carmin devem trazer no rótulo o teor de ácido carminíco em porcentagem (p/p) e a forma de apresentação (indicando o cátion presente). O rótulo deve indi-

*Especificação da Ingestão Diária Aceitável (IDA): 0 a 5 mg/kg de peso corporal (Recomendação FAO, 1982).*

## CÁSCARA SAGRADA

*Rhamni purshiani cortex*

*Rhamnus purshiana* DC. - RHAMNACEAE

A droga é constituída de cascas secas de caule e ramos, contendo, no mínimo, 8% de heterosídeos hidroxiantracênicos, dos quais, no mínimo, 60% consistem de cascarosídeos, calculados como cascarosídeo A. Não deve ser utilizada antes de decorrido um ano de sua coleta salvo se for submetida a processo de oxidação acelerada, em estufa a 100-105 °C, durante 1 hora.

### NOMES POPULARES

Cáscara, casca-sagrada.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Odor característico, levemente aromático e sabor amargo, nauseante e persistente.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Peças acanaladas ou quase achatadas, de 1-5 mm de espessura, de comprimento e largura variáveis, às vezes partidas em fragmentos pequenos, achatados e quase uniformes. Superfície externa quase lisa, casca marrom-púrpura escura, com lenticelas esparsas e eventualmente coberta com camada branca de líquens, musgos ou hepáticas. Superfície interna amarela a marrom-avermelhada, ou quase negra, com estrias longitudinais e corrugações transversas, fracas. Fratura breve e granular na parte externa, algo fibrosa na parte interna.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A casca é constituída de poucas camadas de células prismáticas, achatadas, com paredes finas, contendo massas amorfas marrom-amareladas. O córtex é estreito, consistindo de poucas camadas

externas de células colenquimáticas e de região parenquimática interna; o córtex e, menos frequentemente, o floema, apresentam grupos irregulares de células pétreas. O floema é largo e composto por faixas tangenciais de tecido, alternado com zonas de parênquima, cada uma contendo um cordão ou um grupo menor de até 30 fibras de floema. As fibras individuais tem de 8 a 15 µm de largura. Os raios parenquimáticos são multisseriados. Bainhas parenquimáticas circundam grupos de células pétreas e fibras de floema com prismas de oxalato de cálcio em muitas das células. Encontram-se numerosas células do parênquima cortical contendo agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio de 10 a 25 µm, raramente 45 µm, de diâmetro, outras contendo grânulos de amido de cerca de 6 µm de diâmetro e matéria corante amarela, mudando para vermelho-escuro, quando tratada com solução de hidróxido de sódio a 0,5% (p/V). Sobre a periderme dos ramos jovens, ocorre epiderme persistente com tricomas cônicos, na maior parte unicelulares, de até 200 µm de comprimento.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó possui coloração marrom-amarelada a marrom-avermelhada, com odor e sabor característicos da droga inteira. Apresenta numerosos grupos de fibras, cada um circundado por uma bainha parenquimática com prismas de oxalato de cálcio; as fibras individuais são estreitas, com paredes grossas e lignificadas, poucas pontuações e lúme pequeno, frequentemente inconspícuo. Encontram-se grupos densos de células pétreas, compostos por grande número de células, cuja estrutura é frequentemente difícil de diferenciar; as células individuais são pequenas, arredondadas ou alongadas; as paredes são espessas e parcialmente atravessadas por numerosas pontuações ramificadas, que se abrem no lúme, dando-lhe aspecto característico, irregularmente estrelado. Os grupos de células pétreas são circundados por bainha de prismas de oxalato de cálcio. O floema consiste de tubos crivados de paredes finas com placas crivadas nas extremidades e parênquima

de paredes espessas. As paredes das células parenquimáticas são irregularmente engrossadas e apresentam intumescimentos característicos; contém também agrupamentos de cristais ou, ocasionalmente, prismas de oxalato de cálcio preenchidos com conteúdo marrom-amarelado. Raios parenquimáticos geralmente ocorrem no floema em seção radial ou tangencial, preenchidos com conteúdo marrom-amarelado, podendo ocasionalmente apresentar campos primários de pontuações conspicuas. O parênquima e o colênquima do córtex são compostos de células com conteúdo marrom-amarelado, apresentando, frequentemente, grânulos de amido e agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio. O parênquima tem paredes finas e muitas das células do colênquima têm grandes pontuações ovais nas paredes tangenciais. Os fragmentos da casca são compostos de células de paredes finas, poligonais em vista frontal e preenchidas com denso conteúdo marrom-avermelhado. Os prismas e aglomerados de cristais de oxalato de cálcio são encontrados tanto dispersos quanto no tecido parenquimático. Os grânulos de amido pequenos e esféricos estão presentes na maioria das células parenquimáticas. Ocorrem fragmentos ocasionais de hepáticas, consistindo de células arredondadas dispostas em única camada, com células irregularmente engrossadas e fragmentos de musgos constituídos por pequenas células alongadas, de paredes estreitas, geralmente em única camada ou, ocasionalmente, em duas ou três.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Umedecer corte transversal da casca com hidróxido de amônio 6 *M*. Desenvolve-se cor avermelhada.

B. Misturar 0,1 g da droga pulverizada com 10 ml de água fervente e agitar durante 5 minutos. Resfriar, filtrar e diluir o filtrado com 10 ml de água e 10 ml de hidróxido de amônio 6 *M*. Desenvolve-se cor alaranjada.

C. Aquecer 0,1 g da droga pulverizada com 50 ml de água em banho-maria por 15 minutos. Resfriar e filtrar. Tomar 10 ml do filtrado, adicionar 20 ml de ácido clorídrico 7 *M* e aquecer em banho-maria por 15 minutos. Resfriar, transferir para funil de separação e extrair com 20 ml de éter etílico. Reservar a fase aquosa. Agitar a fase orgânica com 10 ml de hidróxido de amônio 2 *M*. Desenvolve-se cor vermelho-púrpura, correspondente aos *O*-heterosídeos hidroxiantraçênicos. Adicionar à fase aquosa 5 g de cloreto férrico e

aquecer em banho-maria por 30 minutos. Resfriar, transferir para funil de separação e extrair com 15 ml de clorofórmio. Lavar a fase clorofórmica com 10 ml de água e agitar com 5 ml de hidróxido de amônio 2 *M*. Desenvolve-se cor avermelhada, indicando a presença de *C*-heterosídeos hidroxiantraçênicos.

D. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila-metanol-água (100:17:13), como fase móvel. Aplicar à cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 20 µl de *solução amostra* e 10 µl da *solução de referência*, preparadas como segue:

*Solução amostra*: aquecer 0,5 g da droga pulverizada (180 µm) com 50 ml de etanol por 30 minutos. Filtrar e evaporar até seca em banho-maria. Retomar em 2 ml de etanol.

*Solução de referência*: dissolver 20 mg de aloína em 10 ml de álcool a 70% (V/V).

Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar com cerca de 10 ml de solução recente de *p*-nitrosodimetilanilina em piridina a 0,1% (p/V). Não deve aparecer banda castanho-azulada correspondente a antrons. Em seguida, nebulizar com solução de hidróxido de potássio a 5% (p/V) em álcool a 50% (V/V) e aquecer a 100-105 °C durante 15 minutos.

Observa-se banda de coloração castanho-avermelhada de *R<sub>f</sub>* aproximado de 0,5, correspondente à aloína, que pode ser visualizada sob luz ultravioleta (365 nm) com intensa fluorescência amarelo-amarronzada. O cromatograma apresenta ainda bandas com fluorescência semelhante, de *R<sub>f</sub>* inferiores a 0,5, correspondentes aos cascarosídeos, e outras próximas à frente do solvente, correspondentes às antraquinonas livres. A visualização do cromatograma também poderá ser realizada por nebulização com difenilborilamina a 1% em polietilenoglicol (p/V). Observam-se, sob luz ultravioleta (365 nm), bandas de coloração amarelo-tijolo, com *R<sub>f</sub>* próximo a 0,15, correspondente aos cascarosídeos A e B, e banda amarela, com *R<sub>f</sub>* próximo a 0,5, correspondente à aloína. Bandas róseo-avermelhadas, próximas à linha de frente do solvente, correspondem às antraquinonas livres: emodina, aloe-emodina e crisofanol. O cromatograma não deve apresentar bandas com fluorescência azul de *R<sub>f</sub>* na faixa de 0,35-0,75, correspondentes a naftalenos e derivados, ou verme-

lho-alaranjadas, entre a zona da aloína e dos cascarosídeos, indicativas da presença de *Rhamnus frangula*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de água (V.4.2.3).** No máximo 12%.

**Cinzas totais (V.4.2.4).** No máximo 6%.

**Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5).** No máximo 2%.

**Material estranho (V.4.2.2).** No máximo 1%.

## DOSEAMENTO

Juntar, agitando, 1 g da droga pulverizada (180  $\mu$ m) e dessecada a 100-105 °C até peso constante a 100 ml de água fervente. Agitar, sob ebulição, durante 5 minutos. Resfriar e completar o volume para 100 ml com água destilada. Agitar e filtrar. Introduzir 10 ml do filtrado em funil separação, juntar 2 gotas de ácido clorídrico *M* e agitar por duas vezes com 20 ml de tetracloreto de carbono. Reunir as soluções de tetracloreto de carbono e lavar com 5 ml de água. Rejeitar a fase orgânica e juntar a água de lavagem à fase aquosa. Reunir as fases aquosas e agitar quatro vezes com 30 ml de acetato de etila saturado extemporaneamente com água (agitar, por 3 minutos, 150 ml de acetato de etila com 15 ml de água, e, em seguida, deixar repousar até a separação completa das duas fases). Reservar a fase aquosa para o doseamento dos cascarosídeos e as fases orgânicas reunidas para o doseamento dos outros heterosídeos (aloínas).

**A. Determinação de heterosídeos não-cascarosídeos.** Juntar as soluções orgânicas obtidas anteriormente em balão apropriado, destilar o solvente e evaporar o resíduo até quase secura. Dissolver em 0,3 a 0,5 ml de metanol, transferir, com o auxílio de água morna, para balão volumétrico e completar para 50 ml com água. Transferir exatamente 20 ml da solução para balão de fundo redondo de 100 ml contendo 2 g de cloreto férrico e 12 ml de ácido clorídrico. Aquecer em banho-

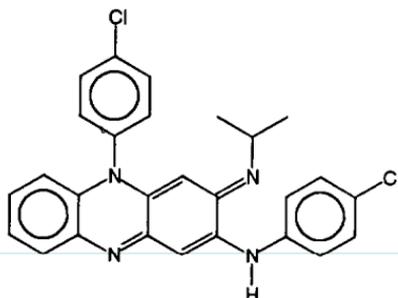
maria, sob refluxo, durante quatro horas. Deixar esfriar, transferir a solução para funil de separação, lavar sucessivamente o balão com 3 a 4 ml de hidróxido de sódio *M* e 3 a 4 ml de água e juntar os líquidos de lavagem ao conteúdo do funil de separação. Agitar três vezes com 30 ml de tetracloreto de carbono. Reunir as fases orgânicas, lavar duas vezes com 10 ml de água e rejeitar o líquido de lavagem. Completar a fase orgânica a 100 ml com tetracloreto de carbono. Tomar 20 ml e evaporar, com precaução, até a secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 10 ml da solução de acetato de magnésio a 0,5 % em metanol SR. Filtrar, se necessário, em funil de vidro poroso. Paralelamente, dissolver 0,1 g de diidroxiantraquinona em 250 ml de tetracloreto de carbono. Tomar 5 ml desta solução e completar para 100 ml com o mesmo solvente. Evaporar à secura 5 ml da solução e dissolver o resíduo em 10 ml de solução de acetato de magnésio a 0,5 % em metanol SR. Medir, imediatamente, a absorvância das duas soluções em 515 nm e 440 nm, em cubeta com espessura de 1 cm, utilizando metanol como branco. Calcular o teor de cascarosídeo A, tomando 169 como valor de absorvância específica, utilizando a relação  $A \times 7,4 / m = \% \text{ de cascarosídeo A}$ , em que  $A = \text{absorvância a } 515 \text{ nm}$  e  $m = \text{massa da amostra em gramas}$ . Medir igualmente a absorvância da solução a examinar a 440 nm. Se a relação entre a extinção medida a 515 nm e a medida a 440 nm for inferior a 1,7, desconsiderar os resultados e repetir a procedimento.

**B. Determinação de cascarosídeos.** Transferir a fase aquosa reservada anteriormente para balão volumétrico e completar para 50 ml com água destilada. Tomar 20 ml desta solução e proceder como descrito para o doseamento dos outros heterosídeos hidroxiantracênicos. Calcular o teor, em cascarosídeo A, tomando 169 como valor de absorvância específica, utilizando a relação:  $A \times 7,4 / m = \% \text{ de cascarosídeo A}$ , em que  $A = \text{absorvância a } 515 \text{ nm}$  e  $m = \text{massa da amostra, em gramas}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**CLOFAZIMINA**  
Clofaziminum



$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

473,4

2493.01-2

3-(*p*-cloroanilina)-10-(*p*-clorofenil)-2,10-diidro-2-(isopropilimino)fenazina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ , calculado em relação à substância seca.

(p/V) em ácido clorídrico 0,1 M corresponde, em posição e intensidade relativa dos picos, ao espectro obtido com clofazimina padrão.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, vermelho escuro, inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em acetona, clorofórmio, éter; pouco solúvel em álcool; insolúvel em água.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** funde entre 217-219 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com clofazimina padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) de solução de clofazimina a 0,001%

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando placas de sílica-gel F<sub>254</sub>, expostas a vapores de amônia, imediatamente antes do uso, pela imersão em amônia 0,2 M por 30 minutos; fase móvel: mistura *n*-propanol-diclorometano (4:85). Aplicar separadamente 5 µl de cada uma das três soluções em clorofórmio, contendo: *solução (1)* 2% (p/V); *solução (2)*: 0,016% (p/V) e *solução (3)*: 0,01% (p/V). Aguardar a ascensão do solvente 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba, secar ao ar por 5 minutos e recolocar na cuba. Deixar novamente ascender o solvente a 12 cm da linha de aplicação, remover a placa, secar ao ar por 5 minutos. Examinar sob luz natural e, em seguida, sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com ácido sulfúrico 50% (p/V). Nenhuma mancha secundária obtida com a *solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *solução (2)* e não mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)*.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Não mais que 0,5%, determinada em 1 g, por secagem em estufa a 105 °C.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,1%, determinadas em 1 g.

#### DOSEAMENTO

**Por absorvância (V.2.14.-3).** Dissolver 50 mg de clofazimina em 50 ml de diclorometano. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico a 20% (V/V), homogeneizando o conteúdo até o aparecimento de coloração vermelho-alaranjada. Completar o volume com etanol. Diluir 5 ml para 100 ml com etanol. Preparar, da mesma forma, solução contendo 50 mg de clofazimina padrão. Medir as absorvâncias das duas soluções no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 491 nm, utilizando como branco mistura de 5 ml de diclorometano e 2 ml de ácido sulfúrico a 20% (V/V), em etanol, em balão volumétrico de 100

ml. Calcular o teor de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

**Por titulometria em meio não-aquoso (V.3.4.5) (alternativo).** Dissolver cerca de 0,4 g, exatamente pesados, de clofazimina em 20 ml de clorofórmio e adicionar 50 ml de acetona. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando a viragem potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV consumido corresponde a 47,34 mg de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hansenostático.

## CÁPSULAS DE CLOFAZIMINA

As cápsulas de clofazimina contêm, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de clofazimina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção (V.2.14.-3) de solução do pó de cápsulas de clofazimina a 0,001% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M exibe os picos máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que solução similar de clofazimina padrão, medidos simultaneamente.

B. Dissolver quantidade do pó de cápsulas contendo 2 mg de clofazimina em 3 ml de acetona e adicionar 0,1 ml de ácido clorídrico. Produz-se cor violeta intensa. Adicionar 0,5 ml de hidróxido de sódio 5 M; a solução passa a vermelho-alaranjada.

### CARACTERÍSTICAS

**Desintegração (V.1.4.1).** Cumpre o teste.

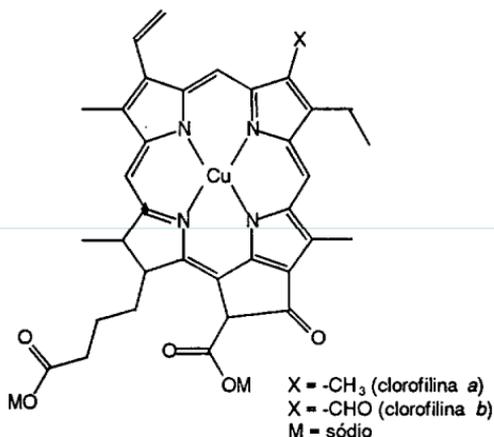
### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,1 g, exatamente pesados, do conteúdo de cápsulas de clofazimina em 100 ml de diclorometano. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico 20% (V/V), homogeneizar o conteúdo até o aparecimento de coloração vermelho-alaranjada. Completar o volume com etanol. Diluir 5 ml para 100 ml com etanol. Pesar 50 mg de clofazimina padrão e dissolver em 50 ml de diclorometano. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico 20% (V/V) e homogeneizar o conteúdo até o aparecimento de cor vermelho-alaranjada. Completar o volume com etanol. Diluir 5 ml para 100 ml com o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das duas soluções no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 491 nm, usando como branco mistura de 5 ml de diclorometano e 2 ml de ácido sulfúrico 20% (V/V) em etanol, em balão volumétrico de 100 ml. Calcular o teor de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## CLOROFILINA CUPRO-SÓDICA



C <sub>34</sub> CuH <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Clorofilina cúprica a (forma ácida)	640,2	CI 75810. EEC nº E 141.
C <sub>34</sub> CuH <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Clorofilina cúprica b (forma ácida)	654,2	INS 141ii

Corante natural complexo, que deve conter, no mínimo, 95% de clorofilina cúprica em amostra dessecada a 100 °C por 1 hora. Contém 4 a 6% de cobre total.

## DESCRICAÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó verde escuro a preto azulado, com lamelas brilhantes. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, dando solução verde límpida. Solúvel em metanol. Pouco solúvel em etanol. Insolúvel em acetona, éter e em glicérol.

**Constantes físico-químicas.**

**pH** (V.2.19). 9,0 a 11,0 em solução aquosa a 1%.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 1 mg em 100 ml de tampão fosfato 0,15 M em pH 7,5 apresenta espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.1) semelhante ao espectro de solução de clorofilina cupro-sódica padrão, preparada de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 628, 404 e 235 nm e mínimos em 530 e 276 nm.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Deteção de cobre livre e de corantes estranhos.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10) como fase móvel. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*, empregando as seguintes soluções:

*Solução (1):* 50 mg de amostra em 5 ml de água.

**Solução (2):** 50 mg de clorofilina cupro-sódica padrão em 5 ml de água.

**Solução (3):** dissolver 394 mg de sulfato de cobre pentaidratado em água e completar para 50 ml. Homogeneizar e diluir 1 ml/100 ml com água (1 ml = 0,02 mg Cu, ou 1  $\mu$ l = 0,02  $\mu$ g Cu).

Aplicar 10  $\mu$ l (= 100  $\mu$ g) de solução (1), 10  $\mu$ l de solução (2) e alíquotas de 1  $\mu$ l (0,02  $\mu$ g Cu), 2  $\mu$ l e 3  $\mu$ l de solução (3). Secar, transferir a placa para a cuba e aguardar a ascensão até cerca de 12 cm. O corante desloca-se da zona de aplicação e o cobre livre não migra. Aparecem dois componentes principais de cor verde, com *Rf* 0,40 e 0,50, e três ou quatro componentes verdes de menor intensidade. Para revelar as manchas de cobre iônico, aspergir com ácido rubecânico (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) em solução alcoólica saturada, que produz mancha preta. Pode-se usar também ferrocianeto de potássio em solução aquosa saturada, após exposição a vapores de amônia, produzindo manchas rosadas. O limite máximo é 0,2 g Cu/kg.

**Cobre e Sódio.** Dissolver as cinzas sulfatadas obtidas de 1 g da amostra, em 10 ml de ácido clorídrico SR, e aquecer em banho-maria. Filtrar e completar para 10 ml. Efetuar as reações de identificação conforme descrito em *Métodos Gerais*, (V.3.1).

**Corantes básicos.** Preparar solução da amostra contendo 1 g em 100 ml de água e transferir 2,5 ml (= 25 mg do corante) para funil de separação. Diluir com 2,5 ml de água e acidificar com 1 ml de ácido acético. Extrair com 15 ml de éter etílico durante 30 segundos. Separar as fases e filtrar a camada etérea por papel, recebendo em proveta. A fase etérea deve apresentar, por observação visual, cor no máximo igual à da diluição que foi usada para o ensaio espectrofotométrico (1 mg/100 ml). Quando houver adulteração por corantes amarelo + azul, a camada etérea fica intensamente corada de verde.

**Substâncias voláteis** (a 100 °C por 2 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação*. (V.2.9). O limite máximo é 5%.

**Nitrogênio** (V.3.4.2). O limite máximo é 5%.

## IMPUREZAS

**Cobre, ferro e chumbo.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites são, no mínimo, 4% e, no máximo, 6% de cobre total; não mais que 0,5% de ferro e não mais que 0,001% de chumbo.

**Determinação de arsênio** (em As). Transferir 1 g da amostra para frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 3  $\mu$ g. O limite máximo é 3 ppm.

## DOSEAMENTO

Proceder como descrito na *Identificação*, efetuando a leitura logo após a diluição, em 404 nm e em 628 nm contra branco obtido com o diluente. Pode-se considerar A(1%, 1cm) = 565 em 404 nm como referência. A relação da absorção da amostra em 404 e em 628 nm deve estar entre 3,4 e 3,9. Calcular o teor de clorofilina cupro-sódica pela expressão  $A \times 100/565 (p - \% \text{ perda}) = \% \text{ de clorofilina cupro-sódica na amostra (p/p)}$ , em que A = absorvância da amostra em 404 nm, na diluição efetuada e p = peso da amostra em g calculado em base anidra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

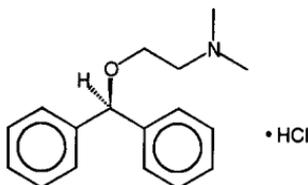
## CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos, com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação de ingestão diária aceitável* (IDA): 0 a 15 mg/kg de peso corporal (recomendação FAO, 1978).

## CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA

*Diphenhidramini hydrochloridum*



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

291,8

409.02-2

Cloridrato de 2-difenilmetoxi-*N,N*-dimetiletanamina.

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101% de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ , calculado em relação à substância seca.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco; inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, álcool e em clorofórmio; praticamente insolúvel em éter.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 167-172 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio, corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com cloridrato de difenidramina padrão.

**B.** Medir a absorvância (V.2.14.-3) de solução a 0,05% (p/V) em etanol; na faixa de 230 a 350 nm exibe três picos de máxima absorção, em 253 nm (A(1%, 1 cm) = 12), 258 nm (A (1%, 1 cm) = 15) e 264 nm (A (1%, 1 cm) = 12).

**C.** A 0,05 ml de solução 5% (p/V) adicionar 2 ml de ácido sulfúrico. Desenvolve-se cor amarela intensa que passa a 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 cor violeta intensa na camada clorofórmica.

**D.** Dá as reações características para cloreto (V.3.1.1.-3).

**E. Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de dietilamina-metanol-clorofórmio (1:20:80), como fase móvel. Ativar as placas a 105 °C, por uma hora. Saturar a cuba e aguardar a ascensão do solvente 10 cm acima da linha de aplicação. Aplicar, separadamente, 5 µl de duas soluções de cloridrato de difenidramina em metanol, recentemente preparadas, contendo:

*Solução* (1): 2,0% (p/V).

*Solução* (2): 0,020% (p/V).

Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com ácido sulfúrico e aquecer a 120 °C, durante dez minutos, até o aparecimento das manchas. Nenhuma mancha secundária obtida com a *solução* (1) deve ser mais intensa que aquela obtida na com a *solução* (2).

**pH (V.2.19).** 4,0 a 6,0 determinado em solução a 5% (p/V).

**Limpidez e cor da solução (IV.3).** Solução a 5% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono e outra diluída 5 vezes são ambas claras. A solução a 5% não é mais colorida que solução análoga preparada com cloridrato de difenidramina padrão.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Não mais que 0,5%, determinado em 1 g por secagem em estufa a 100-105 °C.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,1%, determinado em 1 g.

#### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,25 g, exatamente pesados, de cloridrato de difenidramina em 20 ml de ácido

acético glacial anidro e adicionar 10 ml de acetato de mercúrio SR. Usando 0,1 ml de cloreto de metilrosanilínio SI, titular conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5)*, com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de violeta para azul-esverdeado. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,18 mg de  $C_{17}H_{22}NOCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

## COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DIFENIDRAMINA

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 100,5% da quantidade declarada de cloridrato de difenidramina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. À quantidade de pó de comprimidos, contendo 0,1 g de cloridrato de difenidramina, adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 0,1 M. Agitar com três porções de 20 ml de éter. Desprezar a camada etérea, alcalinizar a fase aquosa com hidróxido de sódio 5 M e extrair com duas porções de 50 ml de *n*-heptano. Lavar os extratos heptânicos combinados 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 (V.2.14.-4) corresponde em posição e intensidade relativa ao espectro de cloridrato de difenidramina padrão.

B. Extrair quantidade de pó de comprimidos, equivalente a 0,1 g de cloridrato de difenidramina com duas porções de 15 ml de clorofórmio. Evaporar à secura, em banho-maria. Secar o resíduo por 1 hora a 80 °C. O ponto de fusão do resíduo é de cerca 168 °C.

C. O resíduo obtido no teste B dá as reações características para cloreto (V.3.1.1.-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Substâncias relacionadas.** Proceder como descrito em *Cloridrato de difenidramina*, aplicando à cromatoplaça 5 µl de cada uma das seguintes soluções:

**Solução (1):** agitar quantidade de pó dos comprimidos, contendo 50 mg de cloridrato de difenidramina, com três porções de 10 ml de clorofórmio, filtrar, evaporar, quase à secura, e os extratos combinados; dissolver o resíduo em 5 ml de clorofórmio.

**Solução (2):** diluir 1 ml da *solução (1)* para 100 volumes com o mesmo solvente.

**Desintegração.** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Dureza.** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade.** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Umidade.** (V.2.20.1). Não mais que 1%, determinada em 1 g pelo método volumétrico.

**Uniformidade de conteúdo.** (V.1.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio:** 900 ml de ácido clorídrico 0,1 M.

**Aparelho:** cesta, 100 rpm.

**Tempo:** 45 minutos.

**Procedimento:** determinar a quantidade de cloridrato de difenidramina dissolvida, medindo a absorvância no ultravioleta (V.2.14) no pico máximo a cerca de 254 nm, a partir de porções filtradas das soluções resultantes, diluídas, se necessário, com o meio de dissolução. Comparar a leitura com aquela obtida de solução de cloridrato de difenidramina padrão, de concentração conhecida, preparada com o mesmo solvente.

**Tolerância:** No mínimo 75% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$  deve dissolver em 45 minutos.

### DOSEAMENTO

Determinar o peso médio de 20 comprimidos e tritirá-los a pó fino. Pesar quantidade de pó equivalente a 0,2 g de cloridrato de difenidramina. Adicionar 20 ml de ácido acético anidro e 10 ml de acetato de mercúrio SR. Usando 0,1 ml de cloreto de metilrosanilínio SI, titular conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5), com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de violeta para azul-esverdeado. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,18 mg de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO ORAL DE CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de cloridrato de difenidramina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água-ácido acético glacial-etanol (20:30:50), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, como segue:

*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; descartar este último. 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.

*Solução (2)*: cloridrato de difenidramina padrão a 1% (p/V) em clorofórmio.

Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com solução contendo ácido cloroplatínico(IV) 0,5% (p/V) e iodeto de potássio 5% (p/V). A mancha principal obtida na *solução (1)* corresponde em cor e intensidade àquela obtida na *solução (2)*.

B. Evaporar à secura 1 ml da *solução (1)* obtida em A. 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, agitar; a camada clorofórmica passa a violeta.

C. Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de metanol-clorofórmio (20:80), como fase móvel. Aplicar separadamente na placa 5 µl de cada uma das seguintes soluções:

*Solução (1)*: usar a *solução (1)* descrita no teste A da identificação.

*Solução (2)*: diluir 1 volume da *solução (1)* para 100 volumes com clorofórmio.

Remover a placa, deixar secar ao ar, aspergir com solução diluída de iodobismutato de potássio SR. Nenhuma mancha secundária obtida na *solução (1)* é mais intensa que aquela obtida na *solução (2)*.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 4,0 a 6,0.

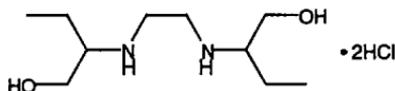
### DOSEAMENTO

Acidificar volume de solução 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. Descartar este último, alcalinizar a solução com hidróxido de sódio 5 M e extrair com quatro porções de 25 ml de éter. Lavar os extratos combinados com duas porções de 5 ml de água; extrair as águas de lavagem com 15 ml de éter e evaporar à secura os extratos etéreos combinados. 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 como indicador. Cada ml de ácido sulfúrico 0,05 M SV corresponde a 29,18 mg de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

**CLORIDRATO DE ETAMBUTOL**  
*Hydrochloridum ethambutoli*



$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

277,23

0495.02-6

dicloridrato de 2,2'-(1,2-etanodiildiimino)bis-1-butanol

Contém, no mínimo, 97% e, no máximo, 101% em relação à substância seca.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco, cristalino, inodoro, sabor amargo, higroscópico e estável frente a luz e calor.

**Solubilidade.** Solúvel em água, na proporção de 1:1; em etanol, na proporção de 1:4 e em metanol na proporção de 1:9; levemente solúvel em clorofórmio, na proporção 1:850 e praticamente insolúvel em éter.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (V.2.8):** entre +5,8° e +6,6° a 25 °C, calculado na base anidra, determinado em solução a 10% (p/V). **Constante de dissociação:** pKa 6,3; 9,5 (20 °C).

**pH (V.2.19):** 3,7 a 4,0. Dissolver 0,2 g em 10 ml de água isenta de dióxido de carbono (XII.2-6).

**Faixa de fusão (V.2.2):** entre 199-204 °C.

#### 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 (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio, previamente dessecada, exibe picos de máxima nos mesmos comprimentos de onda que o cloridrato de etambutol padrão.

B. Examinar os cromatogramas obtidos no teste para o 2-aminobutanol. A mancha principal encontrada no cromatograma com a solução teste deve ser semelhante em posição, cor e tamanho à mancha principal no cromatograma obtido com a solução de referência (V.2.17.1).

C. Dissolver 0,1 g de cloridrato de etambutol em 10 ml de água, adicionar solução de sulfato cúprico pentaidratado SR. Acrescentar 1 ml de solução de hidróxido de sódio M. Produz-se coloração azul.

D. A solução 1:10 responde ao teste de cloretos (V.3.1.1-3).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (V.2.9).** Secar em estufa a temperatura entre 100-105 °C por 3 horas ou até peso constante: não deve haver perda maior que 0,5% de seu peso inicial, tomando-se amostra de 0,5 g de cloridrato de etambutol.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo, 0,1%, determinado sobre 1 g.

## IMPUREZAS

**2-aminobutanol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio concentrado-água-metanol (10:15:75), como fase móvel.

**Solução teste (a):** dissolver 0,5 g do cloridrato de etambutol em metanol e completar para 10 ml com o mesmo solvente.

**Solução teste (b):** diluir 1 ml da solução teste (a) para 10 ml com metanol.

**Solução de referência (a):** dissolver 50 mg de 2-aminobutanol padrão em metanol e diluir para 10 ml com o mesmo solvente. Diluir 1 ml desta solução para 10 ml com metanol.

**Solução de referência (b):** dissolver 50 mg de cloridrato de etambutol padrão em metanol e diluir para 10 ml com o mesmo solvente.

Aplicar, separadamente, na cromatoplaça 2  $\mu$ l de cada uma das soluções descritas. Aguardar a ascensão da fase móvel 15 cm acima da linha de aplicação e retirar da cuba. Secar a placa 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. As manchas correspondentes ao 2-aminobutanol no cromatograma obtido com a solução teste (a) não devem possuir intensidades superiores às das manchas obtidas com a solução de referência (a).

**Outras impurezas.** Não deve ocorrer absorção significativa entre 230 e 360 nm (V.2.14.-1).

**Metais pesados** (V.3.2.3-2 - método III). Utilizar 2 g e empregar 2 ml da solução padrão de chumbo com 10 ppm.

## DOSEAMENTO

**A.** Adicionar a 70 ml da solução de hidróxido de amônio 2 M (contém 3,3 a 3,5% p/V de amônia), 4 ml de sulfato cúprico SR. Misturar e adicionar 10 ml de solução diluída de hidróxido de sódio M. Completar o volume para 100 ml com água. Dissolver 0,1 g do cloridrato de etambutol em 20 ml desta solução e completar o volume para 25 ml. Preparar a solução de referência da mesma maneira, utilizando cloridrato de etambutol padrão. Medir o ângulo de rotação óptica das soluções em 436 nm. Calcular o conteúdo de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  da tomada de ensaio a partir desses ângulos.

**B.** Dissolver, exatamente, cerca de 0,2 g de cloridrato de etambutol na mistura de 100 ml de ácido acético glacial e 5 ml de acetato mercúrico SR. Adicionar algumas gotas de cloreto de metilrosanilínio 0,001% (p/V) em ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV (V.3.4.5). A coloração no ponto de viragem muda de azul para azul esverdeado. Efetuar titulação do branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,86 mg de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antibacteriano (tuberculostático).

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Hidróxido de amônio 2 M**

Especificação: Contém 14 g % (p/V) em água.

**Acetato mercúrico SR**

Especificação: Contém 6,0 g de acetato mercúrico % (p/V) em ácido acético glacial.

## COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE ETAMBUTOL

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de cloridrato de etambutol. Devem ser revestidos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Triturar comprimidos, tomar do pó o equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol e agitar com 10 ml de água. Adicionar 2 ml de solução de sulfato cúprico 1% (p/V) e, em seguida, 1 ml de solução de hidróxido de sódio M. Produz-se coloração azul.

B. Triturar comprimidos e usar do pó o equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol. Misturar a tomada de ensaio com 3 ml de metanol em gral de vidro. Adicionar 5 ml de metanol para obter suspensão e filtrar em papel de filtro quantitativo, previamente umedecido com metanol. Recolher o filtrado em béquer contendo 100 ml de acetona. Agitar a mistura e deixar ocorrer a cristalização por 15 minutos. Decantar o sobrenadante e secar os cristais com ar comprimido até não mais se perceber odor de metanol. Proceder aos testes de identificação, idênticos aos da matéria-prima, com os cristais.

C. Reação característica de cloreto (V.3.1.1-3). Triturar os comprimidos e tomar o equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol. Adicionar quantidade suficiente de água de modo a formar solução e acrescentar algumas gotas de nitrato de prata SR. Deve ocorrer precipitação.

### CARACTERÍSTICAS

2-Aminobutanol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1.), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de acetato de etila-ácido acético glacial-ácido clorídrico-água (55:35:5:1) como fase móvel.

*Solução teste*: triturar quantidade suficiente de comprimidos e homogeneizar. Tomar quantidade equivalente a 0,5 g de cloridrato de etambutol, acrescentar quantidade suficiente de metanol e

agitar por 5 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar.

*Solução referência*: dissolver 0,05 g de 2-aminobutanol padrão em metanol e diluir para 10 ml com o mesmo solvente. Diluir 1 ml desta solução para 10 ml com metanol.

Aplicar separadamente na cromatoplaça 2 µl de cada uma das soluções descritas. Aguardar a ascensão da fase móvel 15 cm acima da linha de aplicação das amostras, retirar da cuba, secar ao ar e aquecer a 105 °C por 5 minutos. Resfriar e nebulizar com solução de cádmio e ninidrina. Aquecer a 90 °C durante 15 minutos. Nenhuma mancha correspondente ao 2-aminobutanol obtida no cromatograma da *solução teste* deve ser mais intensa que a obtida com a *solução referência*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio*: 900 ml de água.

*Aparelho*: cesta, 100 rpm.

*Tempo*: 45 minutos.

*Preparação padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de etambutol padrão em água e diluir quantitativamente até obter concentração conhecida de cerca de 0,1 mg/ml.

*Procedimento*: Em três tubos de vidro de 50 ml, providos de tampas, pipetar separadamente 1 ml do filtrado da solução obtida pela dissolução do comprimido de cloridrato de etambutol submetido ao teste; 1 ml de preparação padrão e 1 ml de água, formando o branco. Adicionar a cada tubo, 5 ml da solução verde de bromocresol, misturar e adicionar 10 ml de clorofórmio. Tampar, agitar vigorosamente e deixar em repouso até a separação das fases. Filtrar a camada clorofórmica através de algodão hidrófobo e determinar a quantidade de  $C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot 2HCl$  dissolvida por meio da leitura das absorvâncias em 415 nm (V.2.14), comparando a solução teste com a *preparação padrão* e utilizando o branco para zerar o instrumento.

*Tolerância:* No mínimo, 75% da quantidade rotulada de cloridrato de etambutol deve estar dissolvida em 45 minutos.

#### DOSEAMENTO

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 5 porções de 25 ml de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos em bquer e evaporar em banho-maria até volume de aproximadamente 25 ml. Filtrar através de papel para um erlenmeyer. Lavar o bquer

e o papel de filtro com 100 ml de ácido acético glacial anidro. Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5), 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 13,86 mg de cloridrato de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Solução de cádmio e ninidrina

*Preparação:* Dissolver 50 mg de acetato de cádmio na mistura de 5 ml de água e 1 ml de ácido acético glacial. Diluir para 50 ml com 2-butanol. Imediatamente antes do uso, adicionar quantidade suficiente de ninidrina para produzir solução contendo 0,2% (p/V).

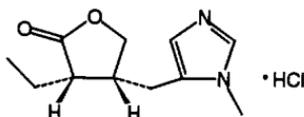
##### Tampão fosfato

*Preparação:* Dissolver 38 g de fosfato de sódio monobásico e 2 g de fosfato de sódio dibásico anidro em água para obter 1000 ml de solução.

##### Solução verde de bromocresol

*Preparação:* Dissolver 0,2 g de verde de bromocresol em 30 ml de água e 6,5 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Diluir com *Tampão fosfato* para 500 ml, misturar e adicionar ácido clorídrico 0,1 M a fim de ajustar o pH para  $4,6 \pm 0,1$ .

**CLORIDRATO DE PILOCARPINA**  
*Pilocarpini hydrochloridum*



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

244,72

0987.02-6

Monocloridrato de (3*S*-*cis*)-3-etildiidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-*I*)metil]-2(3*H*)-furanona.

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101% de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ , calculados em relação à substância seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó branco cristalino ou cristais incolores. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em álcool, levemente solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2).** Entre 199-205 °C. O intervalo entre o início e o fim da fusão não deve exceder a 3 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A reação de identificação A pode ser omitida se as reações B, C, e D forem cumpridas. As reações de identificação B e C podem ser omitidas se as reações A e D forem efetuadas.

**Poder rotatório específico (V.2.8).** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 50 ml. Deve estar entre +89° e +93° calculado sobre a substância seca e determinado em solução contendo 200 mg por 10 ml.

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão da amostra, previamente seca, em óleo mineral, exibe máximos somente nos mesmos comprimentos de onda que preparação similar de cloridrato de pilocarpina padrão.

B. Examinar o cromatograma obtido no ensaio para *Substâncias relacionadas*. A mancha principal no cromatograma obtida com a *solução (2)* é similar, em posição, cor e dimensões, à mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (3)*.

C. Diluir 0,2 ml da solução obtida em A para 2 ml com água. Adicionar 0,05 ml da solução de dicromato de potássio a 5 % (p/V), 1 ml de peróxido de hidrogênio SR e 2 ml de clorofórmio. Agitar. Desenvolve-se coloração violeta na camada clorofórmica.

D. Responde às reações de íon cloreto (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (V.2.19).** 3,5 a 4,5 determinado na solução obtida no item A da *Identificação*.

**IMPUREZAS**

**Substâncias relacionadas.** Efetuar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utili-

zando sílica-gel G como suporte e mistura de hidróxido de amônio concentrado-metanol-diclorometano (1:14:85) como fase móvel. Aplicar, separadamente, 25 µl de cada das seguintes soluções:

*Solução (1)*: dissolver 0,25 g em metanol e diluir 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 padrão em metanol e diluir 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 100-105 °C por 10 minutos, deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR e, em seguida, com peróxido de hidrogênio SR. Exceto a mancha principal, nenhuma outra mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)* deve ser mais intensa do que a mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (4)*.

**Ferro (V.3.2.4)**. 10 ml de solução preparada com 2,5 g da amostra dissolvida em água livre de dióxido de carbono e diluída para 50 ml com o

mesmo solvente, satisfaz ao *Ensaio-limite para ferro* (10ppm). Preparar o padrão usando 5 ml de solução padrão de ferro (1 ppm Fe) e 5 ml de água.

**Perda por dessecação (V.2.9)**. No máximo 3%, após dessecação a 100-105 °C por 2 horas.

**Resíduo por incineração (V.2.10)**. No máximo 0,5 %, determinado em 0,5 g.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 2 g em 60 ml de água. Titular com hidróxido de sódio *M*, determinando o ponto final potenciométricamente (V.6.14). Um ml de hidróxido de sódio *M* é equivalente a 0,2447 g de  $C_{11}H_{16}N_2O_2.HCl$ .

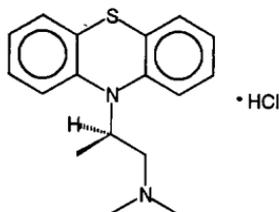
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Miótico e antiglaucomatoso.

**CLORIDRATO DE PROMETAZINA**  
*Promethazini hydrochloridum*



$C_{17}H_{20}N_2S.HCl$

320,9

1053.02-7

Cloridrato de 10-(2-dimetilaminopropil)fenotiazina

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101% de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ , calculado em relação à base seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco a levemente amarelado, inodoro, sabor amargo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, álcool e clorofórmio; praticamente insolúvel em éter.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão (V.2.2.):** funde a 222 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com cloridrato de prometazina padrão.

**B.** Responde as reações de identificação de fenotiazinas (V.3.1.5).

**C.** Dissolver 0,1 g em 3 ml de água e adicionar 1 ml de ácido nítrico gota a gota. Forma-se pre-

cipitado que se dissolve rapidamente, desenvolvendo-se coloração vermelha que passa a alaranjada e então a amarela. Aquecer à fervura. A solução passa a alaranjada e a seguir forma-se precipitado vermelho-alaranjado.

**D.** Responde as reações características para cloreto (V.3.1.1.-3).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder ao teste para *Substâncias relacionadas a fenotiazinas* (V.3.1.6), usando o *solvente B* e aplicar separadamente à placa 10 µl de cada uma das três soluções, preparadas imediatamente antes do uso, em mistura de dietilamina e metanol (5:95), contendo (1) 2% (p/V) da amostra, (2) 0,02% (p/V) de cloridrato de isoprometazina padrão e (3) 0,01% (p/V) de cloridrato de prometazina padrão. Nenhuma mancha de isoprometazina no cromatograma obtida com a *solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *solução (2)*. Nenhuma outra mancha secundária obtida com a *solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *solução (3)*.

**pH (V.2.19).** 4,0 a 5,0 determinado em solução a 10% (p/V) recém-preparada.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Não mais que 0,5%, determinada em 1 g, por secagem em estufa a 100-105 °C. ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV corresponde a 32,09 mg de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Não mais que 0,1%, determinado em 1 g. **EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

#### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,25 g, exatamente pesados, de cloridrato de prometazina 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 a viragem potenciometricamente. Cada

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiemético, anti-histamínico.

## COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROMETAZINA

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de cloridrato de prometazina. Devem ser revestidos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar quantidade do pó de comprimidos 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. 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 (V.2.14.-4) corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com cloridrato de prometazina padrão.

B. À quantidade de pó de comprimidos pulverizados, contendo 5 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 5 ml de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 5 minutos; produz-se cor vermelha.

**Substâncias relacionadas.** Proceder ao teste para *Substâncias relacionadas a fenotiazinas* (V.3.1.6), usando o *solvente B* e aplicando, separadamente, à placa 20 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas imediatamente antes do uso:

*Solução (1):* extrair quantidade do pó de comprimidos, equivalente a 0,1 g de cloridrato de prometazina com 10 ml de mistura dietilamina metanol (5:95) e filtrar.

*Solução (2):* 0,01% (p/V) de cloridrato de isoprometazina padrão no mesmo solvente.

*Solução (3):* diluir 1 volume da *solução (1)* para 200 volumes com o mesmo solvente. A mancha obtida com a *solução (2)* é mais intensa que qualquer outra obtida com a *solução (1)*. Nenhuma outra mancha secundária obtida com a *solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *solução (3)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Desintegração** (V.1.4.1). Até 30 minutos, em suco gástrico.

**Uniformidade de conteúdo** (V.1.1). Entre 85% e 115%.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio:* 900 ml de ácido clorídrico 0,1 *M*.

*Aparelho:* cesta, 100 rpm.

*Tempo:* 45 minutos.

*Procedimento:* determinar a quantidade de cloridrato de prometazina dissolvida, medindo a absorvância no ultravioleta (V.2.14.-3), no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 249 nm, de porções filtradas da solução em análise, diluídas com água. Comparar as leituras com aquela obtida de solução de cloridrato de prometazina padrão, de concentração conhecida, preparada com o mesmo solvente.

### DOSEAMENTO

A. Proceder ao doseamento, protegendo da luz. Triturar quantidade de pó contendo 25 mg de cloridrato de prometazina com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 *M*. Passar para funil de separação e extrair com duas porções de éter. Combinar os extratos etéreos, lavar com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 *M* e adicionar a fase ácida à solução aquosa inicial. Desprezar a fase etérea. À solução ácida adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 2,5 *M*, extrair com quatro porções de 25 ml de éter e combinar os extratos etéreos. Extrair com três porções de 25 ml de ácido sulfúrico 0,5 *M*, reunindo os extratos aquosos em balão volumétrico de 100 ml, completando o volume com o mesmo solvente. Diluir 5 ml para 50 ml com ácido. Dissolver 25 mg de cloridrato de prometazina padrão em 50 ml de ácido sulfúrico 0,5 *M* e diluir 5 ml para 100 ml. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das duas soluções no pico máximo, em cerca de 298 nm, usando ácido sulfúrico 0,5 *M* como branco. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_2.S.HCl$  pelas absorvâncias

medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

**B.** Proceder ao doseamento, protegendo da luz. Pulverizar 20 drágeas. Pesar quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 10 ml de ácido clorídrico 2 M e 200 ml de água. Agitar por 15 minutos, completar para 500 ml com o mesmo solvente e centrifugar 50 ml da mistura. A 5 ml do sobrenadante claro e limpo, adicionar 10 ml de ácido clorídrico 0,1 M e completar para 100 ml com água. Preparar solução de cloridrato de prometazina padrão na mes-

ma concentração. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das duas soluções no pico máximo, a cerca de 249 nm, usando ácido clorídrico 0,1 M como branco. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE CLORIDRATO DE PROMETAZINA

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de cloridrato de prometazina.

### IDENTIFICAÇÃO

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 (V.2.14.-3) exibe máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que solução similar de cloridrato de prometazina padrão.

B. A volume da solução contendo 5 mg de cloridrato de prometazina adicionar lentamente 2 ml de ácido sulfúrico e deixar em repouso por 5 minutos. Produz-se cor vermelha.

**Substâncias relacionadas.** Proceder ao teste para *Substâncias relacionadas a fenotiazinas* (V.3.1.6), utilizando o *solvente B*, aplicando 10 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas imediatamente antes do uso:

*Solução (1):* diluir o volume da solução injetável com mistura dietilamina e metanol (5:95) para obter solução de cloridrato de prometazina 1% (p/V).

*Solução (2):* 0,01% (p/V) de cloridrato de isoprometazina padrão no mesmo solvente empregado para produzir a *solução (1)*.

*Solução (3):* diluir 1 volume da *solução (1)* para 40 volumes com a mesma mistura de solventes.

*Solução (4):* diluir 1 volume da *solução (1)* para 200 volumes com a mesma mistura de solventes.

Nenhuma mancha correspondente à isoprometazina obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *solução (2)*. Nenhuma outra mancha secundária obtida com a *solução (1)* é mais intensa que a obtida com a *solução (3)* e mais intensa que aquela obtida com a *solução (4)*.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 6,0.

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder ao doseamento, protegendo da luz. Medir o volume de injetável, equivalente a 25 mg de cloridrato de prometazina. Adicionar 10 ml de ácido clorídrico 0,01 M e completar para 250 ml com o mesmo solvente. Diluir 10 ml para 100 ml com ácido e, desta solução, diluir 10 ml para 50 ml. Preparar solução da mesma forma, utilizando 25 mg de cloridrato de prometazina padrão. Medir as absorvâncias (V.2.14-3) das duas soluções no pico máximo a cerca de 298 nm, usando ácido clorídrico 0,01 M como branco. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em ampola de vidro tipo I, protegida da luz.

## SOLUÇÃO ORAL DE CLORIDRATO DE PROMETAZINA

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de cloridrato de prometazina.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A volume equivalente a 0,1 g de cloridrato de prometazina, adicionar 5 ml de água, agitar vigorosamente e acrescentar 1 ml de ácido nítrico SR. Forma-se precipitado vermelho.

B. Responde as reações características para cloreto (V.3.1.1.-3).

C. Proceder conforme *Identificação de fenotiazinas* (V.3.1.5), mas aplicando 5 µl da *solução* (1), preparada pela diluição em água de quantidade suficiente da solução oral para obter solução 0,08% (p/V) de cloridrato de prometazina.

## CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 4,0 a 5,0.

## DOSEAMENTO

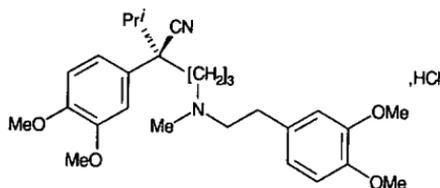
Transferir quantitativamente volume da solução oral, equivalente a 25 mg de cloridrato de prometazina, para funil de separação de 125 ml. Adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 2 M e extrair com duas porções de éter. Combinar os extratos etéreos e lavar com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 M e adicionar a fase ácida à solução aquosa inicial. Desprezar a fase etérea. À solução ácida adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 2,5 M, extrair com quatro porções de 25 ml de éter e combinar os extratos etéreos. Extrair com três porções de 25 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, reunindo os extratos aquosos em balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir 5 ml para 50 ml com ácido sulfúrico 0,5 M. Dissolver 25 mg de cloridrato de prometazina padrão em 50 ml de ácido sulfúrico 0,5 M e diluir 5 ml para 100 ml com o mesmo solvente. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das duas soluções no pico máximo, em cerca de 298 nm, usando ácido sulfúrico 0,5 M como branco. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro bem fechados, protegidos da luz.

## CLORIDRATO DE VERAPAMIL

*Verapamilum hydrochloridum*



c enantiômero

$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

491,1

1274.01-5

Cloridrato de  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)-benzenoacetnitrila

Contém, no mínimo, 99,0 % e, no máximo, 100,5 % de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ , calculado em relação à substância seca.

B. Em 2 ml da solução aquosa a 15 % adicionar 0,2 ml da solução de cloreto de mercúrio (II) a 5 %. Produz-se precipitado branco.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

C. Em 2 ml da solução aquosa a 1% adicionar 0,5 ml de ácido sulfúrico 3 M e 0,2 ml da solução de permanganato de potássio. Produz-se precipitado violeta, que rapidamente se dissolve, resultando em solução amarelo pálido.

**Solubilidade.** Solúvel em água, pouco solúvel em etanol 96 % e muito solúvel em clorofórmio.

D. Reage com nitrato de prata em meio de ácido nítrico, produzindo precipitado branco de cloreto de prata.

### Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): entre 141-144 °C.

*pH* (V.2.19). 4,5 a 6,5, em solução, contendo 50 mg/ml, preparada com leve aquecimento.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação** (V.2.9). No máximo 0,5%, em estufa a 105 °C por 2 horas, utilizando 1 g.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). Não mais do que 0,1 %.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A absorvância (V.2.14.-3) da solução a 0,0022 % (p/V) em ácido clorídrico 0,01 M no comprimento de onda 229 nm é de 0,61 a 0,64 e no comprimento de onda 278 nm, 0,23 a 0,24.

**Por Cromatografia líquida de alta eficiência** (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector a 278 nm, coluna de 4,6 mm x 12,5 (até 15,0) cm, empacotada com octadecilsilano quimicamente ligado a sílica porosa ou partículas de cerâmica de 3 a 10  $\mu$ m de diâmetro;

fase móvel: mistura filtrada e degazeificada de *solvente aquoso*-acetonitrila-2-aminoeptano (55:45:0,5); velocidade de fluxo de 0,9 ml/min. *Solvente aquoso*: solução aquosa de acetato de sódio 0,01 M, contendo 33 ml/l de ácido acético glacial.

*Soluções padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de verapamil padrão na fase móvel, lentamente, se necessário, para obter *solução padrão A*, com 7,5 mg/ml e *solução padrão B*, com 12,5 mg/ml.

*Solução amostra*: dissolver, na fase móvel, cloridrato de verapamil para obter concentração de cerca de 2,5 mg/ml. *Solução de resolução*: dissolver, na fase móvel, quantidades adequadas de verapamil padrão e do composto B relacionado (cloridrato de alfa-[2-[(2-(3,4-dimetoxifenil)etil] metilamino)etil]-3,4-dimetoxi-alfa-(1-metil-etil) benzenoacetonitrila para obter a *solução de resolução* com concentrações conhecidas de 2,5 e 2,0 mg/ml respectivamente.

Cromatografar a *solução de resolução* e registrar os picos como descrito em *Procedimento*: o fator de resolução R entre os picos do composto B relacionado e verapamil padrão não é menor que 1,5 e o desvio padrão relativo de injeções em replicata não é maior que 2 %. O tempo de retenção relativa do composto B relacionado é de 0,88 e do verapamil é de 1,0.

*Procedimento*: injetar, separadamente, volumes iguais, de cerca de 10 µl das *soluções padrão A* e *B* e da *solução amostra*. O tempo de eluição da *solução amostra* não deve ser menor que

quatro vezes o tempo de retenção do verapamil. Registrar o cromatograma e medir todos os picos. A somatória de todos os picos apresentados pela *solução amostra*, exceto o de verapamil, não deve ser maior do que o pico de verapamil obtido com a *solução padrão B* (0,5 %) e nenhum pico isolado é maior que o pico de verapamil obtido com a *solução padrão A* (0,3 %).

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 400 mg de verapamil e dissolver em 50 ml de ácido acético glacial, 5 ml de anidrido acético, 5 gotas de  $\alpha$ -naftilbenzina a 0,5 % em ácido acético SI e 10 ml de acetato de mercúrio a 6 % em ácido acético glacial. Titular pelo *método de doseamento em meio não-aquoso* (V.3.4.5.) com ácido perclórico 0,1 M SV até a viragem de cor castanho-amarelado para castanho-esverdeado. Efetuar, à parte, ensaio em branco. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 0,04911 g de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico.

## COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE VERAPAMIL

Contém, no mínimo, 90 % e, no máximo, 110 % da quantidade declarada de cloridrato de verapamil.

### IDENTIFICAÇÃO

Transferir porção do comprimido finamente pulverizado, 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. Triturar 400 mg de brometo de potássio na fração clorofórmica filtrada e evaporar até secura. Secar a 105 °C por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da dispersão da amostra em brometo de potássio apresenta o mesmo espectro do cloridrato de verapamil padrão.

### CARACTERÍSTICAS

**Teste de desintegração (V.1.4.1).** Em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 *M*, à temperatura de 37 °C, 50 rpm, o tempo de desintegração é de 30 minutos.

**Água (V.2.20.-1) - Método volumétrico.** No máximo 4 %.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO

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

**Aparelho:** agitador com pás, 50 rpm.

**Tempo:** 30 minutos.

**Procedimento:** determinar a quantidade de cloridrato de verapamil por meio da diferença entre as medidas no ultravioleta nos comprimentos de onda de máxima absorção em 278 nm e 300 nm, usando porções filtradas da solução sob teste, adequadamente diluída, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 *M*, em comparação com solução padrão usando o mesmo meio.

**Tolerância:** no mínimo 75 % da quantidade declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  são dissolvidos em 30 minutos.

### DOSEAMENTO

**A.** Por absorvância (V.2.14.-3). Pesar exatamente cerca de 40 mg de cloridrato de verapamil padrão e dissolver em 100 ml de ácido clorídrico 0,01 *M*, em balão volumétrico. Desta, pipetar 10 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar com ácido clorídrico 0,01 *M*, obtendo concentração final de 40 µg/ml. Preparar *solução amostra* como segue: pesar 20 comprimidos e triturar até obter pó fino. Pesar o equivalente a 100 mg do cloridrato de verapamil. Transferir para balão volumétrico de 250 ml e dissolver com ácido clorídrico 0,01 *M*, com agitação. Completar o volume com o mesmo. Filtrar e do filtrado pipetar 10 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 *M*. Fazer leitura em espectrofotômetro ultravioleta no comprimento de onda 278 nm, usando o ácido clorídrico como branco.

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4) (alternativo). Utilizar as condições descritas em *Ensaio de pureza por Cromatografia líquida de alta eficiência* na monografia *Cloridrato de verapamil*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada do padrão de cloridrato de verapamil, 3,4-dimetoxibenzaldeído e álcool 3,4-dimetotibenzílico na fase móvel para obter solução contendo concentração de 1,6 mg de cloridrato de verapamil e 0,0075 mg de cada composto 3,4-dimetoxibenzaldeído e álcool 3,4-dimetoxiben-zílico/ml.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar, no mínimo, 20 comprimidos de verapamil. Transferir porção exatamente pesada de pó, equivalente a cerca de 40 mg de cloridrato de verapamil, para centrífuga fechada e adicionar 25 ml da fase móvel. Agitar por 15 minutos e centrifugar, se necessário. Filtrar o líquido sobrenadante.

Proceder como indicado em *Cromatografia líquida de alta eficiência* no *Ensaio de pureza* na monografia *Cloridrato de verapamil*. Os tempos de retenção relativos ao cloridrato de verapamil são cerca de 0,29 para álcool 3,4-dimetoxibenzílico; 0,33 para o padrão e 0,55 para 3,4-dimetoxibenzaldeído. Os cálculos encontram-se descritos em *Doseamento*, na monografia *Cloridrato de verapamil*.

*ridrato de verapamil*. Não mais do que 0,3 % de composto relacionado pode ser encontrado. A soma de todas as impurezas conhecidas e desconhecidas encontradas não deve ser maior do que 1%. Calcular a quantidade em mg de cloridrato de verapamil  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  como descrito na monografia *Cloridrato de verapamil*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE CLORIDRATO DE VERAPAMIL

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de cloridrato de verapamil.

### IDENTIFICAÇÃO

Responde ao teste de cloreto (V.3.2.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Volume (V.1.2).** Cumpre o teste para injetáveis de pequenos volumes.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

**Pirrogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (V.2.19).** Entre 4,0 a 6,5.

### DOSEAMENTO

A. Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Em béquer de 20 ml, pesar o equivalente a 200 mg de cloridrato de verapamil e transferir quantitativamente para funil de separação com auxílio de 20 ml de água. Adicionar 20 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Extrair a base quatro vezes com 20 ml de clorofórmio, por meio de funil simples contendo sulfato de sódio anidro, e transferir para erlenmeyer de 250 ml. Lavar o sulfato de sódio anidro com 20 ml de clorofórmio, adicionar 50 ml de ácido acético glacial e 5 ml de anidrido acético. Em seguida, titular potenciométricamente com ácido perclórico 0,1 M SV. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 49,11 mg de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4) (alternativo) Utilizar as mesmas condições descritas em *Ensaio de pureza por Cromatografia líquida de alta eficiência* na monografia *Cloridrato de verapamil*.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada do padrão de cloridrato de verapamil,

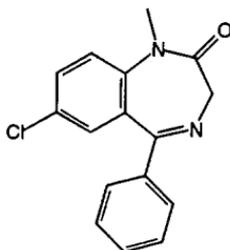
3,4-dimetoxibenzaldeído e álcool 3,4-dimetoxibenzílico na fase móvel para obter solução contendo concentração de 2,5 mg de cloridrato de verapamil/ml e 0,0075 mg de cada composto 3,4-dimetoxibenzaldeído e álcool 3,4-dimetoxibenzílico/ml.

*Solução amostra:* diluir quantitativamente, se necessário, com fase móvel para obter solução de concentração até 2,5 mg de cloridrato de verapamil/ml. Proceder como indicado na *Cromatografia líquida de alta eficiência* na monografia *Cloridrato de verapamil*. Os tempos de retenção relativos ao cloridrato de verapamil são de 0,29 para álcool 3,4-dimetoxibenzílico, 0,33 para o padrão e 0,53 para 3,4-dimetoxibenzaldeído. Calcular a quantidade, em mg, dos compostos individualmente relacionados em cada ml de injetável segundo a fórmula:  $C(L/D)(Ra/Rp)$ , em que: C é a concentração, em mg/ml dos compostos relacionados na *solução padrão*; L é a quantidade especificada, em mg/ml de cloridrato de verapamil injetável; D é a concentração, em mg/ml de cloridrato de verapamil na *solução amostra* e *solução padrão* respectivamente. Obtém-se, no máximo, 0,3% do composto especificado. Calcular a porcentagem de qualquer outro derivado, se presente, pela fórmula:  $100 Ri/Rt$ , em que: Ri é a área do pico de impureza desconhecida. Rt é a soma das áreas de todos os picos somados no cromatograma. A soma de todas as impurezas conhecidas e desconhecidas não deve ser maior do que 1,0%. Calcular a quantidade, em mg, de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  em cada ml de injetável tomado pela fórmula:  $C(L/D)(Ra/Rp)$ , em que: C é a concentração em mg/ml de cloridrato de verapamil padrão na *solução padrão*; L é quantidade especificada em mg/ml de cloridrato de verapamil injetável; D é a concentração em mg/ml de cloridrato de verapamil na *solução amostra*, na quantidade especificada em cada ml e no volume da diluição; Ra e Rp são as áreas dos picos de cloridrato de verapamil na *solução amostra* e na *solução padrão* respectivamente.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

**DIAZEPAM**  
*Diazepamum*



$C_{16}H_{13}ClN_2O$

284,7

0391.01-08

7-cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101% de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ , calculado em relação à substância seca.

B. A solução de 10,0 mg em 3 ml de ácido sulfúrico apresenta fluorescência amarelo-esverdeada quando observada sob luz ultravioleta (362 nm).

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em etanol 96%, muito solúvel em clorofórmio.

C. Incinerar 20 mg pelo *Método de combustão em frasco de oxigênio* (V.3.4.3) usando 5 ml de hidróxido de sódio 2 M como solução absorvente. Acidificar com ácido sulfúrico M e aquecer, cuidadosamente por dois minutos. A solução resultante corresponde à *reação 2* de identificação de cloretos (V.3.1.1.3).

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): entre 131-135 °C

**ENSAIOS DE PUREZA**

**IDENTIFICAÇÃO**

A. Medir a absorvância (V.2.14.-3) de solução a 0,0005% (p/V) em ácido sulfúrico metanólico 0,05 M na faixa de 230 a 330 nm. Deve exibir dois picos de máxima absorção em 242 nm (A (1%, 1cm) = 1020) e em 285 nm. A absorvância da solução a 0,0025% (p/V) no mesmo solvente apresenta pico máximo em 366 nm (A (1%, 1 cm) = 140 a 155).

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), protegendo da luz. Utilizar sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de partes iguais de acetato de etila e hexano como fase móvel. Ativar as placas a 105 °C por uma hora, saturar a cuba e aguardar a ascensão da fase móvel 12 cm acima da linha de aplicação. Aplicar separadamente 5 µl de duas soluções recém-preparadas de diazepam em acetona, contendo (1) 10% (p/V) e (2) 0,01% (p/V). Remover a placa da cuba e deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha

secundária obtida na *solução* (1) deve ser mais intensa que aquelas obtidas na *solução* (2).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Ao secar cerca de 1 g sobre pentóxido de fósforo a 60 °C e pressão de 1,5 a 2,5 kPa por 4 horas, a perda não deve exceder 0,5% do peso inicial.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Não mais que 0,1%.

#### IMPUREZAS

**Metais pesados** (V.3.2.3 - método II). Uma tomada de ensaio de 2 g deve passar o ensaio-limite de metais pesados. Usar 4 ml da solução padrão de chumbo (10 ppm) como padrão.

#### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,5 g exatamente pesados em 50 ml de anidrido acético. Titular por volumetria *em meio não-aquoso* (V.3.4.5), usando ácido perclórico 0,1 M SV como titulante e azul do Nilo A SI como indicador, até coloração verde-amarelada. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 0,02847 g de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Ansiolítico.

## CÁPSULAS DE DIAZEPAM

Contêm, no mínimo, 92,5 % e, no máximo, 107,5 % da quantidade declarada de diazepam.

*Solução (2):* diluir um volume da *solução (1)* para 50 volumes com etanol 96%.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A absorvância (V.2.14.-3), na faixa de 230 a 350 nm, da solução preparada conforme o indicado no *Doseamento*, exibe dois picos máximos, em 242 e em 284 nm.

Aguardar a linha de frente da fase móvel ascender 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba, aguardar a evaporação do solvente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a *solução (1)* deve ser mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol (100:10), como fase móvel. Aplicar separadamente 2 µl das seguintes soluções:

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio:* Ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml;  
*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm.  
*Tempo:* 45 minutos.

*Solução (1):* agitar com metanol quantidade suficiente de pó para preparar solução contendo 0,5% (p/V) de diazepam. Deixar em repouso para decantação e separar o líquido sobrenadante.

*Procedimento:* determinar a quantidade de diazepam dissolvida medindo a absorvância no ultravioleta (V.2.14), no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 284 nm. Comparar as leituras com aquelas obtidas da solução padrão de concentração conhecida, preparada com o mesmo solvente a partir de porções filtradas das soluções resultantes, diluídas, se necessário, com meio de dissolução.

*Solução (2):* preparar solução metanólica contendo 0,5% de diazepam padrão.

Remover a placa, secar à temperatura ambiente e nebulizar com solução de ácido sulfúrico a 10% (p/V) em etanol absoluto. Aquecer a 105 °C por 10 minutos. Examinar sob luz ultravioleta a 356 nm. A mancha principal obtida com *solução (1)* deve corresponder àquela proveniente da *solução (2)*.

*Tolerância:* no mínimo 85% da quantidade declarada de diazepam devem dissolver em 45 minutos.

## CARACTERÍSTICAS

## DOSEAMENTO

*Teste de desintegração* (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Substâncias relacionadas e produtos de decomposição.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila-hexano (50:50), como fase móvel. Aplicar separadamente 20 µl da *solução (1)* e 5 µl da *solução (2)*, recém-preparadas, como segue:

Pesar e pulverizar 20 cápsulas. Tomar quantidade de pó equivalente a 10 mg de diazepam. Adicionar 5 ml de água e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 90 ml de solução de ácido sulfúrico metanólico 0,5% (p/V), agitando por 15 minutos. Completar o volume para 100 ml. Filtrar, desprezando os primeiros mililitros, e diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com o mesmo solvente. Medir a absorvância da solução resultante a 284 nm (V.2.14-3). Calcular o conteúdo de diazepam empregando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 450$ , em 284 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

*Solução (1):* agitar quantidade de pó correspondente a 50 mg de diazepam com 5 ml de etanol 96% e filtrar.

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM

Contêm, no máximo, 92,5 % e, no mínimo, 107,5 % da quantidade declarada de diazepam.

Nenhuma mancha secundária obtida com a *solução (1)* deve ser mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A absorvância (V.2.14.-3), na faixa de 230 a 350 nm, da solução preparada conforme indicado no *Doseamento* exibe dois picos máximos, em 242 e em 284 nm.

B. Atende ao teste B de *Identificação* descrito para diazepam cápsulas, empregando-se comprimidos pulverizados para preparar a *solução (1)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Teste de dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Substâncias relacionadas e produtos de decomposição.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila-hexano (50:50, como fase móvel. Aplicar separadamente 20 µl da *solução (1)* e 5 µl da *solução (2)*, recém-preparadas, como segue:

*Solução (1)*: agitar quantidade de comprimidos pulverizados correspondente a 50 mg de diazepam com 5 ml de etanol (96%) e filtrar.

*Solução (2)*: diluir um volume da *solução (1)* para 50 volumes com etanol (96%).

Aguardar a linha de frente da fase móvel ascender 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba, aguardar a evaporação do solvente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm).

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5.)

*Meio*: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml.

*Aparelhagem*: cesta, 100 rpm.

*Tempo*: 45 minutos.

*Procedimento*: determinar a quantidade de diazepam dissolvida, medindo a absorvância no ultravioleta (V.2.14.-3) no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 284 nm. Comparar as leituras com aquelas obtidas de solução padrão de concentração conhecida, preparada com o mesmo solvente, a partir de porções filtradas das soluções resultantes, diluídas, se necessário, com meio de dissolução.

*Tolerância*: no mínimo 75% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O são dissolvidos em 45 minutos.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Tomar o equivalente a 10 mg de diazepam. Adicionar 5 ml de água, agitar e deixar 15 minutos em repouso. Adicionar 90 ml de solução de ácido sulfúrico metanólico 0,5 % (p/V), agitar por 15 minutos e completar o volume para 100 ml. Filtrar e diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com o mesmo solvente. Medir a absorvância da solução resultante em 284 nm (V.2.14.-3). Calcular o conteúdo de diazepam empregando A(1%, 1 cm) = 450 em 284 nm.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE DIAZEPAM

Solução estéril de diazepam em água para injeção ou em outro solvente adequado. Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110 % da quantidade declarada de diazepam.

pH (V.2.19). 6,2 a 7,0.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A absorvância (V.2.14.-3) da solução preparada conforme indicado no *Doseamento* apresenta pico máximo em 368 nm.

B. Atende ao teste B da *Identificação* descrito para diazepam cápsulas: Aplicar 10 µl de cada uma das soluções a seguir. Para a *solução (1)* diluir em metanol, volume suficiente de solução injetável para obter solução contendo 0,1% (p/V) de diazepam. A *solução (2)* deve conter a mesma concentração de diazepam padrão em metanol.

## CARACTERÍSTICAS

Teste de esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Adicionar 20 ml de tampão fosfato M/15 pH 7,0 (XII.4) a volume de amostra correspondente a 10 mg de diazepam. Extrair com quatro porções de 20 ml de clorofórmio, passando cada extrato por 5 g de sulfato de sódio anidro. Reunir os extratos clorofórmicos. Diluir para 100 ml e misturar. Evaporar alíquota de 10 ml à secura e sob corrente de nitrogênio. Dissolver, a seguir, o resíduo com 25 ml de ácido sulfúrico metanólico 0,05 M. Medir a absorvância da solução resultante a 368 nm (V. 2.14.-3) e calcular o conteúdo de diazepam empregando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 151$  a 368 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## SOLUÇÃO ORAL DE DIAZEPAM

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 115% da quantidade declarada de diazepam.

*Solução (2):* contém 0,0080% (p/V) de 5-cloro-2-*n*-metilaminobenzofenona padrão em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A absorvância (V.2.14.-3), na faixa de 320 a 400 nm, da solução preparada conforme indicada no *Doseamento*, apresenta pico máximo em 368 nm. A absorvância, na faixa de 230 a 330 nm, da solução resultante da diluição de um volume da solução final do doseamento para cinco volumes com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M, apresenta dois máximos, em 243 e em 286 nm.

*Solução (3):* contém 0,0040% (p/V) de 3-amino-6-cloro-1-metil-4-fenilquinolina-2-ol padrão em etanol.

*Solução (4):* diluir 2 ml de *solução (1)* para 100 ml, com etanol. Diluir a 10% com o mesmo solvente.

B. Proceder conforme descrito para *Substâncias relacionadas*, aplicando separadamente na placa cromatográfica 10 µl de *solução (1)* e de *solução (2)*. A *solução (2)* corresponde a solução a 0,4% em etanol de diazepam padrão. Remover a placa da cuba, aguardar evaporação do solvente e observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal do cromatograma obtido com a *solução (1)* deve corresponder àquela obtida com a *solução (2)*.

Aguardar a linha de frente da fase móvel ascender 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba, deixar secar ao ar e observar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido da *solução (1)*, nenhuma mancha correspondente ao 5-cloro-2-*n*-metilaminobenzofenona deve ser mais intensa que aquela da *solução (2)* e nenhuma mancha correspondente ao 3-amino-6-cloro-1-metil-4-fenilquinolina-2-ol deve ser mais intensa que aquela da *solução (3)*. Nenhuma outra mancha secundária observada no cromatograma da *solução (1)* deve ser mais intensa que as correspondentes observadas no cromatograma da *solução (4)*.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 4,7 a 5,4.

*Substâncias relacionadas.* Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G, como suporte, e mistura de volumes iguais de acetato de etila e hexano, como fase móvel. Aplicar separadamente 25 µl de cada uma das seguintes soluções:

*Solução (1):* ao volume de solução oral contendo 8 mg de diazepam, adicionar 40 ml de água. Extrair com 3 porções de 50 ml de éter. Lavar os extratos etéreos combinados com 30 ml de hidróxido de sódio M seguidos de duas porções de 40 ml de água. Agitar o extrato com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar à secura. Dissolver o resíduo em 2 ml de etanol.

### DOSEAMENTO

A quantidade correspondente a 1 mg de diazepam adicionar 25 ml da mistura de volumes iguais de hidróxido de sódio M e metanol. Agitar por 2 minutos. Extrair com 5 porções de 25 ml de clorofórmio, agitando por 2 minutos em cada vez. Combinar os extratos clorofórmicos, agitar com 5 g de sulfato de sódio anidro e filtrar. Evaporar à secura, dissolver o resíduo em 25 ml de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M. Filtrar. Medir a absorvância (V.2.14.-3) em 368 nm. Calcular a quantidade de diazepam empregando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 151$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

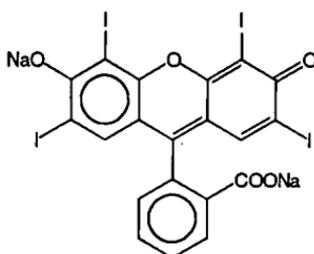
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido sulfúrico metanólico 0,1 M

*Preparação* - Adicionar 5,4 ml de ácido sulfúrico a 20 ml de metanol. Diluir a 1000 ml com metanol.

## ERITROSINA



$C_{20}H_{64}O_5Na_2$   
 $C_{20}H_{64}O_5Na_2 \cdot H_2O$

879,87  
 897,87

CI 45430. EEC N° E 127. INS 12

Corante constituído principalmente do sal disódico de 3',6'-diidroxí-2',4',5',7'-tetraiodospiro [isobenzofurano-1(3H),9'-[9H]xanteno]-3-ona, podendo conter até 4,0% de fluoresceínas de menor grau de iodetação, além de cloreto e/ou sulfato de sódio e água de cristalização. Deve conter, no mínimo, 85% de corante total calculado como  $C_{20}H_{64}O_5Na_2$ .

vam-se picos máximos em 526, 308, 260 e 206 nm e mínimos em 380, 290 e 237 nm, típicos da eritrosina.

**B. Iodo orgânico.** Aquecer pequena porção da amostra em tubo de ensaio, a seco. Observa-se a volatilização do iodo com vapores violáceos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, vermelho ou acastanhado, inodoro. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, dando solução vermelha que não deve apresentar fluorescência à luz ambiente. Solúvel em etanol, glicerina e em propilenoglicol. Praticamente insolúvel em éter etílico, óleo mineral e em gorduras.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 ml, dissolver e completar o volume com água. Diluir 1 ml desta solução para 100 ml com acetato de amônio 0,02 M (1,54 g/l, pH 5,6). O espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) deve ser semelhante ao espectro de padrão de eritrosina, preparado de igual forma. Na região entre 700 e 200 nm obser-

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco R (50:25:25:10), como fase móvel, a amostra deve dar mancha principal com *R<sub>f</sub>*, cor e intensidade semelhantes ao padrão preparado em paralelo, quando observada à luz ambiente e sob UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior que as da *solução* (3) cromatografada em paralelo. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** 0,1 g de amostra em 10 ml de água.

**Solução (2):** 0,1 g de eritrosina padrão em 10 ml de água.

**Solução (3):** diluir a *solução* (2) a 4% (1/25) com água.

**Solução (4):** diluir a *solução (1)* para 4% (1/25) com água.

Aplicar 2 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)* e deixar a fase móvel migrar até 10 cm acima da linha de aplicação. Nestas condições o *Rf* da eritrosina é cerca de 0,59.

Alternativamente, pode ser empregada mistura de *n*-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.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10% (2% correspondem à água de cristalização do sal monohidratado).

**Cloretos** (em NaCl). Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 ml de água, acidificar com 8 ml de ácido nítrico a 25% e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada ml de AgNO<sub>3</sub> 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

**Sulfatos** (em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Pesar 5 g da amostra e dissolver com 100 ml de água em banho-maria. Juntar 35 g de cloreto de sódio isento 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% 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 e calcinar em cadinho seco e previamente pesado, em mufla a 500 °C durante 1 hora. Esfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:  $N \times 0,6085 \times 100 / p$  = sulfatos, em sulfato de sódio, % (p/p), em que *N* = gramas de sulfato de bário e *p* = gramas da amostra usados na precipitação. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 5%.

**Iodetos inorgânicos** (em NaI). Pesar 1 g de amostra, dissolver em 75 ml de água e titular com nitrato de prata 0,001 M (SV) em potenciômetro com eletrodo seletivo para iodo. Cada ml de AgNO<sub>3</sub> 0,1 M (SV) corresponde a 0,15 mg de iodeto de sódio. O limite máximo é 0,1%.

## IMPUREZAS

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente (80-90 °C) com agitação. Esfriar 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. O limite máximo é 0,2%.

**Metais pesados** (em Pb). Incinera 0,5 g da amostra em cadinho de sílica a temperatura inferior a 450 °C. Proceder ao *Ensaio-limite para Metais Pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm.

**Arsênio.** Transferir 1 g da amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm.

**Chumbo, cobre, estanho e zinco.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Pesar 2 g da amostra em cadinho de sílica e queimar brandamente sobre tela de amianto (± 350 °C); levá-lo à mufla durante uma noite, sem ultrapassar a temperatura de 450 °C. Remover o cadinho e esfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 ml de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio (solução aquosa a 50%). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante 3 a 4 horas, ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, esfriar, gotejar 1 a 2 ml de ácido nítrico R 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. Os limites máximos são: 10 ppm de chumbo (em Pb); 20 ppm de cobre (em Cu); 250 ppm de estanho (em Sn) e 50 ppm de zinco (em Zn).

## DOSEAMENTO

Preparar a amostra conforme descrito em *Identificação*. Levar a espectrofotômetro calibrado procedendo à leitura contra o solvente (branco) no comprimento de onda de absorção máxima, em cerca de 526 nm, usando celas de quartzo de 1cm, fenda de 2,0 nm. Pode-se considerar A (1%, 1cm) = 1130 em 526 nm, quando não se dispuser de padrão comparativo de pureza conhecida em base

anidra. Calcular o teor de eritrosina pela expressão:  $A \times 100/1130 \times p = \%$  de eritrosina na amostra (p/p), em que  $A =$  absorvância da amostra em 526 nm, na diluição efetuada e  $p =$  peso da amostra em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo inclui o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde. Adjuvante diagnóstico em Odontologia.

*Especificação da Ingestão Diária Aceitável (IDA): 0 a 0,1 mg/kg de peso corporal (Recomendação FAO, 1991).*

## ERITROSINA LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal disódico de 3',6'-diidroxi-2',4',5',7'-tetraiodospiro [isobenzofurano-1(3*H*),9'-[9*H*]xanteno]-3-ona, com pequenas quantidades de fluoresceínas de menor grau de iodetação, complexado em substrato de alumina, de forma a ter concentração de corante de 15 a 21%.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, vermelho rosado, inodoro.

**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.** Pesar 0,2 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 ml, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio *M*. Homogeneizar. Transferir 1 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar com solução de acetato de amônio 0,02 *M* (1,54 g/1000 ml de água, pH 5,6). O espectro no visível e no ultravioleta (V.2.14) deve ser semelhante ao obtido com padrão preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em 526, 308, 260 e 206 nm, e mínimos em 380, 290 e 237 nm, característicos da eritrosina.

### DOSEAMENTO

Preparar a amostra conforme descrito em *Identificação*. Levar ao espectrofotômetro calibrado contra o diluente, como branco, no comprimento de onda de absorção máxima, em cerca de 526 nm, usando celas de quartzo de 1cm e fenda de 2 nm. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 1130$  em 526 nm, quando não se dispuser de padrão comparativo de eritrosina de pureza conhecida. Calcular o teor de eritrosina pela expressão:  $A \times d \times 100 / 1130 \times p = \%$  de eritrosina na laca (p/p), em que  $A$  = absorvância da amostra em 526 nm;  $p$  = peso da amostra em gramas e  $d$  = diluição efetuada. Deve conter, no mínimo, 95% e, no

máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

**B. Alumínio.** Transferir 0,15 g da laca para béquer de 60 ml e dissolver com cerca de 20 ml de ácido acético a 30% 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 etanólica recente de morina ( $C_{15}H_{10}O_7 \cdot 2H_2O$ ) a 30 mg/10 ml. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz UV, comparando com o tubo sem reativo.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Efetuar a *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme descrito para *Eritrosina*, com as seguintes modificações:

**Solução (1):** 0,25 g de amostra em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

**Solução (2):** 50 mg de eritrosina padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

**Solução (3):** diluir a solução (2) para 4% (1/25) com o mesmo diluente.

**Solução (4):** diluir a solução (1) para 4% (1/25) com o mesmo diluente.

Substâncias voláteis (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme determinação da *Perda por dessecção* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g de laca, 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 e prosseguir como descrito para doseamento de *Cloretos* na monografia *Eritrosina*. Medir 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%. Prosseguir como descrito em doseamento de *Sulfatos* na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Como recebe a mesma denominação do corante puro e a mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio bem como a concentração de corante.

## ESTEARATO DE MAGNÉSIO

*Magnesium stearas*

1388 03-7

Consiste principalmente de estearato de magnésio ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ , 591,3) contendo quantidades variáveis de palmitato de magnésio ( $C_{32}H_{62}MgO_4$ , 535,1) e de oleato de magnésio ( $C_{36}H_{66}MgO_4$ , 535,2). Contém, no mínimo, 6,8% e, no máximo, 8% de óxido de magnésio, calculados em relação à substância seca.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Usar 1 g. Dessecado a 105 °C, até peso constante, perde, no máximo, 6% do seu peso.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó amorfo, fino, leve, impalpável, de cor branca, untuoso, aderindo facilmente à pele, de fraco odor sebáceo característico e insípido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol e em éter.

### IDENTIFICAÇÃO

Ferver 4 g com mistura de 25 ml de água e 5 ml de ácido clorídrico até que haja separação, à superfície, de ácido esteárico fundido. Deixar esfriar e realizar as seguintes provas de identificação:

**A.** A 5 ml do líquido aquoso juntar hidróxido de amônia R até a alcalinização do meio e, em seguida, acrescentar 2 ml de fosfato de sódio SR. Forma-se precipitado branco.

**B.** Lavar com água o ácido esteárico separado por decantação, até esta não dar mais reação de cloreto. Deixar esfriar, separar o ácido esteárico e dessecá-lo a 105 °C, durante 20 minutos. Determinar o ponto de solidificação do ácido esteárico obtido. Deve ser, no mínimo, 54 °C.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (V.2.19).** 6,5 a 7,5. Preparar suspensão a 1% em água, ferver durante um minuto, esfriar e medir.

### IMPUREZAS

**Ferver 2,5 g com 50 ml de ácido clorídrico SR; esfriar, filtrar e reservar o filtrado para os ensaios que seguem.**

**Metais pesados.** Com alíquota de 5 ml prosseguir como descrito no *Ensaio-limite para metais pesados (V.3.2.3 - método I)*. No máximo 0,002% ou 20 ppm.

**Sulfatos.** Com alíquota de 5 ml, prosseguir como descrito no *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,02% ou 200 ppm. (V.3.2.2).

**Bário.** Adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 0,5 M a alíquota de 10 ml. Não deve haver turvação.

**Ferro.** Com alíquota de 5 ml, prosseguir como descrito no *Ensaio-limite para ferro (V.3.2.4)*. No máximo 0,005% ou 50 ppm.

**Arsênio.** Incinerar, cuidadosamente, 0,1 g; esfriar, dissolver o resíduo em 10 ml de ácido clorídrico M e prosseguir como descrito no *Ensaio-limite para arsênio (V.3.2.5)*. No máximo 0,001% ou 10 ppm.

**Cloretos.** Ferver 0,5 g com 15 ml de água e 3 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Esfriar, decantar a camada aquosa e filtrar. Lavar o ácido esteárico obtido com várias porções de 5 ml de água quente, reunindo as águas de lavagem ao filtrado anteriormente obtido. Prosseguir como descrito no *Ensaio-limite para cloretos (V.3.2.1)*. No máximo 0,035% ou 350 ppm.

**Cinzas sulfatadas.** No máximo 0,4% (V.2.10).

**Substâncias solúveis em éter etílico.** Agitar 1 g com 30 ml de éter etílico durante 30 minutos

em frasco provido de rolha esmerilhada. Filtrar por papel e recolher o filtrado em cápsula de vidro, previamente tarada. Lavar o frasco e o filtro com porções sucessivas de 10 ml de éter etílico. Evaporar o éter em banho a vapor e completar a dessecação em estufa a 105 °C. Deve conter, no máximo, 2% de substâncias solúveis em éter.

#### TESTES MICROBIOLÓGICOS

Contagem de bactérias aeróbicas totais: máximo 1000 UFC/g. A contagem de fungos e leveduras não deve ultrapassar 50 UFC/g. *Microorganismos patogênicos*: ausentes (V.5.1.7).

#### DOSEAMENTO

Ferver 0,5 g de estearato de magnésio com 50 ml de ácido sulfúrico 0,05 M SV por 10 minutos

ou até que a camada ácida gordurosa esteja limpa, adicionando água, se necessário, para manter o volume inicial; resfriar e filtrar. Lavar cuidadosamente o filtro e o frasco com água até que a última lavagem não seja ácida ao papel de tornasol, adicionar vermelho de metila SI e titular o excesso de ácido sulfúrico com hidróxido de sódio 0,05 M SV. Cada ml de ácido sulfúrico 0,05 M SV consumido equivale a 1,0075 mg de MgO.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico, lubrificante para comprimidos, adjuvante em talcos e produtos de toucador.

## EUCALIPTO

*Eucalyptus folia*

*Eucalyptus globulus* Labill. - MYRTACEAE

A droga é constituída pelas folhas, contendo, no mínimo, 0,8% de óleo essencial, constituído por no mínimo 70% de cineol.

### NOME POPULAR

Eucalipto

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A folha apresenta forte odor balsâmico típico e sabor aromático amargo, seguido de sensação de frescor.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas de plantas jovens ou de ramos recentes são opostas, sésseis, oval oblongas e cordiformes na base. Apresentam de 10-15 cm de comprimento por 4-8 cm de largura, sendo delgadas, cerosas, verde-azuladas, pontilhadas de glândulas oleíferas translúcidas. As folhas dos ramos mais idosos são alternas, pecioladas, lanceoladas, de 8-30 cm de comprimento por 2-7 cm de largura, falciformes, desigualmente oblíquas ou arredondadas na base, com ápice muito agudo, inteiras na margem, coriáceas, quebradiças, glabras, levemente rugosas, de tonalidade verde-amarelada a cinzento-esverdeada; nervação penado-reticulada pouco aparente, com nervura central principal da qual partem as secundárias que se anastomosam junto à periferia do limbo e formam duas nervuras marginais onduladas paralelas às duas margens. As glândulas secretoras (pontuações translúcidas) são menos evidentes. Pequenas áreas escuras, salientes, formadas de células suberosas encontram-se presentes na lâmina foliar (súber cicatricial).

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O exame microscópico da folha revela estrutura isobilateral, distinguindo-se epiderme glabra,

formada de células poligonais pequenas de paredes e cutícula espessas, e estômatos em ambas as faces. O mesófilo possui três a quatro camadas de células de parênquima clorofiliano paliádico sob ambas as epidermes e faixa estreita de parênquima lacunoso na região central. No mesófilo encontram-se feixes libero-lenhosos bicolaterais envolvidos por bainhas interrompidas de fibras pericíclicas, ligeiramente lignificadas; colênquima desenvolvido junto à nervura principal. São encontradas glândulas secretoras esquizógenas no mesófilo ou na região subepidérmica; cristais e maclas de oxalato de cálcio são também observados. As manchas pardas e verrucosas, que aparecem freqüentemente sobre a superfície das folhas, são formadas por tecido de células suberosas, dispostas em camadas concêntricas (súber cicatricial).

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G com espessura de 250  $\mu$ m, como suporte, e mistura de *n*-hexano-éter etílico-acetato de etila (80:20:0,5), como fase móvel. Aplicar separadamente sobre a cromatoplaça 10  $\mu$ l de *solução amostra* e 10  $\mu$ l de *solução referência* preparadas como segue:

*Solução amostra*: solução a 10% (V/V) do óleo essencial em *n*-hexano.

*Solução referência*: solução de cineol padrão a 1% (V/V) em *n*-hexano.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 15 cm. Deixar evaporar os solventes ao ar, nebulizar com vanilina sulfúrica SR e aquecer a 120 °C por 10 minutos. O cineol deve ser visualizado com *R<sub>f</sub>* de 0,85.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Resíduo por incineração** (V.2.10). No máximo 5%.

**Matérias orgânicas estranhas (V.4.2.2).** No máximo 3%.

**B. Determinar o teor de cineol no óleo essencial (V.4.2.6).** Deve apresentar, no mínimo, 70%, calculados em relação ao teor do óleo essencial.

#### DOSEAMENTO

**A. Determinar o teor do óleo essencial (V.4.2.6).** Deve conter, no mínimo, 0,8%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

---

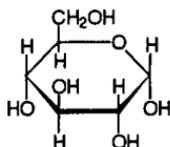
#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### **Vanilina sulfúrica SR**

*Preparação* - Dissolver 1 g de vanilina em mistura de 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico e completar para 100 ml com metanol.

## GLICOSE

Dextrosum



$C_6H_{12}O_6$   
 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

180,16  
 198,17

0627.01-1

 $\alpha$ -D-glicopirranose

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101,5% em relação à substância seca.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos:** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor doce.

**Solubilidade:** Solúvel em uma parte de água e em 200 partes de etanol 96%.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +52,5° a +53,5° (ver Identificação).

## IDENTIFICAÇÃO

A. Adicionar algumas gotas de solução 5% da amostra a 5 ml de solução quente de tartarato cúprico alcalino SR; forma-se precipitado vermelho de óxido cuproso.

B. Determinar o poder rotatório específico (V.2.8) na substância previamente dessecada a 105 °C. Preparar solução de 0,1g/ml de hidróxido de amônio 0,012 M, deixar em repouso por 30 minutos e efetuar a leitura em tubo de 10 cm em polarímetro calibrado a 20 °C. A leitura deve estar entre +52,5° e +53,2° a 20 °C.

C. Proceder à *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme descrito na monogra-

fia *Manitol*, utilizando como referência glicose anidra padrão. A mancha principal, obtida no cromatograma da *solução* (1), é similar, em posição, cor e tamanho, à mancha obtida no cromatograma da *solução* (2).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cor da solução.** Dissolver 12,5 g em água suficiente para completar 25 ml. Esta solução não deverá ser mais colorida 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 fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até cor rósea. Deve ser necessário, no máximo, 0,3 ml para neutralização.

## IMPUREZAS

**Água.** Determinar pelo método volumétrico (V.2.20.1) sobre alíquotas de 0,5 g. A glicose anidra deve ter, no máximo, 1% e a glicose monoidratada, de 7 a 9,5%.

**Arsênio.** 1 g satisfaz o *Ensaio-limite para arsênio* (V.3.2.5) (máximo de 1 ppm ou 0,0001%).

**Cloreto.** 2 g satisfazem o *Ensaio-limite para cloretos* (V.3.2.1) (máximo de 180 ppm ou 0,018%).

**Sulfato.** 2 g satisfazem o *Ensaio-limite para sulfatos* (V.3.2.2), correspondendo a 0,5 ml de ácido sulfúrico 0,01 M (máximo de 250 ppm ou 0,025%).

**Metais pesados** (V.3.2.3). Proceder ao ensaio em solução preparada pela dissolução de 4 g em água e completando o volume para 25 ml (máximo de 5 ppm ou 0,0005%).

**Dextrinas e açúcares menos solúveis.** Dissolver, sob aquecimento e agitação, 1 g de amostra pulverizada em 30 ml de etanol 90% em balão dotado de coluna de refluxo. A solução deve permanecer límpida depois de esfriar.

**Amido solúvel e sulfitos.** Dissolver 1 g em 10 ml de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 M SV. A solução cora-se de amarelo, não devendo aparecer cor azul.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g e dissolver em 50 ml de água, em frasco provido de tampa esmerilhada. Adicionar 25 ml de iodo 0,1 M SV e 10 ml de carbonato de sódio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos protegido da

luz. Adicionar 15 ml de ácido clorídrico diluído SR e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, usando amido SI como indicador. Efetuar ensaio em branco. Cada ml da solução de iodo 0,1 M SV consumido corresponde a 3,603 mg de  $C_6H_{12}O_6$  e a 3,963 mg de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

#### LIMITE MICROBIANO

Cumpra o teste de ausência das espécies *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (V.5.1.7).

**Pirrogênicos** (V.5.1.2). Na preparação de soluções parenterais de grande volume, a glicose deve ser testada quanto a ausência de pirrogênicos, usando 10 ml de solução a 50 mg/ml por kg de peso de coelho, ministrados por via intravenosa.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Adoçante, energético, excipiente.

## GONADOTROFINA CORIÔNICA

*Gonadotrophinum chorionicum*

0642.01-0

Preparação contendo glicoproteínas extraídas de urina de mulheres grávidas. Contém, no mínimo, 1500 UI de gonadotrofina coriônica/mg.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de gonadotrofina coriônica.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó amorfo branco ou quase branco.

**Toxicidade aguda (V.5.1.3).** Cumpre os requisitos do teste de toxicidade. Injetar 0,5 ml de solução contendo 2000 UI/ml, por camundongo, pela via intravenosa.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

### ENSAIO

### IDENTIFICAÇÃO

Produz aumento do peso das vesículas seminais ou da glândula prostática de ratos imaturos, quando injetada conforme descrito no *Ensaio*.

Proceder conforme descrito no *Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica (V.5.2.9)*. A potência estimada deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 125% da potência declarada. Os limites de confiança da potência estimada devem ser, no mínimo, 64% e, no máximo, 156% da potência declarada.

### TESTES

**Atividade estrogênica.** Dissolver quantidade da substância a ser analisada em solução fisiológica, para obter a *solução amostra* contendo 1000 UI de gonadotrofina coriônica/ml. Selecionar e ovariectomizar cinco ratas, no mínimo duas semanas antes do teste. Injetar 0,25 ml da *solução amostra* em cada rata, pela via subcutânea, durante dois dias consecutivos, pela manhã e à tarde. Nos três dias seguintes, fazer esfregaço vaginal de cada animal. A amostra cumpre os requisitos do teste se os elementos celulares nos esfregaços consistirem principalmente de leucócitos e poucas células epiteliais nucleadas, mas não cornificadas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar sob refrigeração (2 a 8 °C), em recipientes fechados, e protegidos da luz. Nestas condições a potência deve manter-se durante 3 anos.

**Água (V.2.20.1).** Contém, no máximo, 5%.

### ROTULAGEM

O rótulo deve declarar a atividade em UI por frasco ou por mg, prazo de validade e as condições de armazenamento.

**Pirrogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 300 UI/ml.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Estimulante das gônadas.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE GONADOTROFINA CORIÔNICA

Solução estéril de gonadotrofina coriônica em água para injetáveis com diluentes e tampões adequados. A potência é, no mínimo, 80% e, no máximo, 125%, do valor declarado em UI de gonadotrofina coriônica/ml.

### IDENTIFICAÇÃO

Produz aumento do peso das vesículas seminais, ou da glândula prostática de ratos imaturos, quando injetada conforme recomendado no *Ensaio*.

### TESTES

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

**Pirógenos (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 300 UI/ml.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de gonadotrofina coriônica.

**pH (V.2.19).** 6,0 a 8,0 determinado na solução preparada para o teste de *Atividade estrogênica*.

**Atividade estrogênica.** A gonadotrofina coriônica injetável reconstituída deve atender aos requisitos do teste *Atividade estrogênica*, descrito na monografia *Gonadotrofina coriônica*.

**Uniformidade das unidades de dose.** Pesar individualmente 10 frascos. Remover os conteúdos, lavando os frascos com água, secar a 105 °C até peso constante e pesar novamente. Calcular o peso líquido do conteúdo de cada frasco, subtraindo o peso do frasco vazio seco, daquele do peso

inicial. Determinar o peso médio dos conteúdos e o desvio padrão relativo. Cumpre os requisitos se o desvio, em relação ao peso médio, não for maior que 5% e o desvio padrão relativo dos 10 frascos não for maior que 3%. Se os requisitos não forem cumpridos, testar 20 frascos adicionais. Os requisitos são atendidos se o peso líquido de não mais de um frasco apresentar desvio superior a 7,5% em relação ao peso médio dos conteúdos dos 30 frascos e o desvio padrão relativo não for maior que 3,3%.

**Outros requisitos.** Cumpre os requisitos de *Injetáveis (IV)*.

### ENSAIO

Proceder como descrito no *Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica (V.5.2.9)*. Utilizar a *solução amostra* preparada para o teste da *Atividade estrogênica*, diluída convenientemente. A potência estimada é de, no mínimo, 80% e, no máximo, 125%, da potência declarada. Os limites de confiança devem ser, no mínimo, 64% e, no máximo, 156% do valor declarado.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Nestas condições a potência deve manter-se durante 3 anos.

### ROTULAGEM

O rótulo deve declarar a atividade em UI por frasco ou por mg e o período de validade.

## HAMAMELIS

### *Hamamelidis folium*

*Hamamelis virginiana* L. - HAMAMELIDA-CEAE

A droga é constituída de folhas secas contendo, no mínimo, 7% de taninos.

#### NOMES POPULARES

Hamamelis, hamamelis da Virginia.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga é quase inodora, de sabor adstringente, levemente amargo e aromático.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, rugosas, com pêlos estrelados quando jovens, alternas, ovais, ovalo-romboidais ou obovadas, às vezes ligeiramente lobuladas, assimétricas em relação à nervura central, de coloração pardo-esverdeada na superfície superior e verde-clara na inferior, 5-12 cm de comprimento e 3-8 cm de largura; margem irregularmente dentada; ápice agudo ou obtuso; base obtusa ou subcordada, assimétrica; pecíolos de 1-2 cm de comprimento.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Epiderme abaxial com células de paredes anticliniais, fortemente sinuosas; estômatos paracíticos ou anomocíticos com cerea de 15 µm de comprimento, ladeados por duas, raramente cinco, células adjacentes. Epiderme adaxial lisa, com células de paredes levemente sinuosas. Ambas as epidermes contêm, sobre as nervuras principais e ocasionalmente no limbo, tricomas unicelulares, cônicos, de paredes rígidas, raramente isolados, geralmente agrupados em forma de estrela, em número de 4 a 12. O mesofilo é formado na parte superior por parênquima paliádico e na inferior por parênquima lacunoso frouxo. No mesofilo ocorrem grandes astrosclereídeos de paredes espessas, alguns dispostos de uma a outra epiderme. O colênquima é desenvolvido junto às epi-

dermes das nervuras principais. A bainha das nervuras é composta de fibras e de idioblastos com cristais prismáticos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta cor castanho-esverdeada. É inodoro e tem gosto amargo e adstringente. A epiderme adaxial dos fragmentos de folhas é composta de células pequenas alongadas e, subjacentemente, observa-se parênquima paliádico com células pequenas e distinguíveis. A epiderme abaxial tem células poligonais com contornos sinuosos, de paredes mais finas e uniformes do que as da epiderme adaxial, com numerosos estômatos com duas a cinco células adjacentes. Tricomas unicelulares, solitários ou agrupados em 4 a 12, lembrando uma estrela. Observam-se fibras de paredes espessas, lignificadas e com poucas pontuações; associadas às fibras ocorrem vasos pequenos, anelares e helicoidais, e células parenquimáticas, todas lignificadas. As fibras são circundadas por bainha de cristais de oxalato de cálcio de 10 a 35 µm de comprimento. Os raios parenquimáticos são unisseriados e compostos por células arredondadas de paredes espessas. Grãos de amido muito raros, pequenos, esféricos, podem ser encontrados em algumas células parenquimatosas. Fragmentos da epiderme do pecíolo e dos ramos jovens apresentam pequenas células de paredes lineares, de espessura irregular, com fracas estrias cuticulares.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.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-água (80:10:10), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, 10 µl da *solução amostra* e da *solução referência*.

*Solução amostra*: tomar cerca de 5 g de folhas trituradas e adicionar 50 ml de etanol. Levar a banho-maria por 15 minutos. Filtrar e concentrar o filtrado até secura em banho-maria. Dissolver o

resíduo em etanol suficiente para produzir 5 ml de solução.

*Solução referência:* ácido gálico a 0,5% em metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar com cloreto férrico em metanol a 1% (p/V) e observar, sob luz visível, o aparecimento de duas manchas de coloração azul escuro na parte superior do cromatograma, sendo uma, com *Rf* aproximado de 0,9, correspondente ao ácido gálico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de água (V.4.2.3).** No máximo 5%.

**Cinzas totais (V.4.2.4).** No máximo 7%.

**Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5).** No máximo 2%.

**Matérias estranhas (V.4.2.2).** No máximo 2%, além de 3% de caules.

**Matérias extraíveis em etanol a 45% SR.** No mínimo 20%.

## DOSEAMENTO

Proteger da luz as amostras durante a extração e a diluição. Utilizar água isenta de dióxido de carbono em todas as operações. Pesar 0,75 g da droga pulverizada, transferir para erlenmeyer e adicionar 150 ml de água. Aquecer até ferver e manter em banho-maria à temperatura de 80-90 °C por 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 de filtro. Desprezar os primeiros 50 ml do filtrado.

**Polifenóis totais.** Diluir 5 ml do filtrado para 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_1$ ) a 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

**Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele.** Adicionar a 20 ml do filtrado 0,2 g de pó-de-pele e agitar vigorosamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml do filtrado a 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução a 715 nm ( $A_2$ ) (V.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 da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância desta solução a 715 nm ( $A_3$ ) (V.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:  $13,12(A_1-A_2)/A_3 \cdot m$ , em que  $m$  = massa da amostra, em g.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e dos insetos.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Ácido fosfotúngstico SR

*Preparação* - Aquecer 10 g de tungstato de sódio sob refluxo por 3 horas com 8 ml de ácido fosfórico 85% SR e 75 ml de água. Após resfriamento, diluir com água para 100 ml.

### Carbonato de sódio SR

*Sinonímia* - Carbonato de sódio a 10,6% (p/V).

*Especificação* - Contém 10,6 g de carbonato de sódio anidro em 100 ml de água.

### Pirogalol

*Sinonímia* - 1,2,3-benzotriol

*Fórmula e massa molecular* -  $C_6H_6O_3$  - 126,1

*Especificação* - cristal branco, que adquire cor marrom na presença de luz e ar.

*Características físicas* - Ponto de fusão: cerca de 131 °C.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO** - Recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## HEPARINA CÁLCICA

*Heparinum Calcicum*

0657.02-6

Sal de cálcio de formas de glicosaminoglicanos sulfatados de peso molecular variável. Origem e composição conforme descrito em *Heparina sódica*. Contém, no mínimo, 140 UI de heparina/mg, em relação à substância dessecada.

**Cálcio** (V.3.4.4). Entre 9,5 e 11,5%, calculado em relação à substância dessecada, determinado em cerca de 0,2 g.

**Metais pesados** (V.3.2.3). No máximo 0,003%.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

**Constantes físico-químicas.**

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5, em solução a 1% em água.

**Proteínas.** Adicionar 5 gotas de solução de ácido tricloroacético 20%, em 1 ml da solução de heparina cálcica a 1%: não deve haver formação de precipitado ou turbidez.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de heparina.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 2000 UI/ml.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Prolonga o tempo de coagulação de sangue recém-coletado.

**B.** Responde as reações de identificação do íon cálcio (V.3.1.1).

**C.** Dissolver 0,40 g em água e completar o volume para 10 ml. O *poder rotatório específico* (V.2.8) é no mínimo + 35°.

**Substâncias vasodepressoras** (V.5.1.4). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso do gato de solução contendo 5000 UI/ml da substância a ser analisada.

**Atividade anti-fator Xa.** Proceder conforme descrito em *Heparina sódica*, substituindo a heparina sódica por heparina cálcica na *solução amostra*. No cálculo da porcentagem da atividade anti-fator Xa relativa à potência da heparina, ( $P^*$ ) é a potência em UI de heparina por mg de heparina cálcica determinada no *Ensaio* e  $C$  é a concentração de heparina cálcica em mg/ml na *Solução amostra*. A atividade anti-fator Xa deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da potência da heparina determinada no *Ensaio*, expressa em UI/mg.

### TESTES

**Nitrogênio** (V.3.4.2). No mínimo 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.

**Perda por dessecação** (V.2.9). No máximo 5% de seu peso, determinada por secagem, em estufa sob vácuo, a 60 °C por 3 horas.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). De 28 a 41%.

### ENSAIO

Proceder conforme descrito no *Ensaio biológico de heparina* (V.5.2.6). Calcular a potência conforme descrito em (VI.6). A potência é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% em relação ao valor declarado.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura ambiente.

**ROTULAGEM**

Deve indicar a atividade heparínica em UI/mg, o órgão e a espécie da qual é derivada, as condições de armazenamento e o prazo de validade.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Anticoagulante.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE HEPARINA CÁLCICA

Solução estéril de heparina cálcica em água para injetáveis. A potência é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do valor declarado em UI de heparina.

fator Xa deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo 120% da potência da solução injetável de heparina cálcica determinada no *Ensaio*, em UI/ml.

### TESTES

**Pirrogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 2000 UI/ml.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de heparina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

**pH (V.2.19).** 5,0 a 7,5.

**Outros requisitos.** Cumpre os requisitos de injetáveis (IV).

**Atividade anti-fator Xa.** Proceder conforme descrito em *Atividade anti-fator Xa* na monografia *Heparina sódica injetável*. A atividade anti-

### ENSAIO

Proceder conforme descrito no *Ensaio biológico da heparina (V.5.2.6)*. A potência é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110%, do valor declarado em UI/ml.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados tipo dose única ou multidose.

### ROTULAGEM

Deve indicar a atividade heparínica em UI/ml, o volume total, o órgão e a espécie da qual é derivada.

## HEPARINA SÓDICA

*Heparinum natrium*

0657.03-4

Sal de mistura de glicosaminoglicanos sulfatados de peso molecular variável. Está presente nos tecidos de mamíferos e é normalmente obtida da mucosa intestinal ou outros tecidos de mamíferos domésticos, usados para a alimentação humana. 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. Contém, no mínimo, 140 UI de heparina/mg, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

**Constantes físico-químicas**  
*pH* (V.2.19). 5,0 a 7,5, em solução aquosa a 1%.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Prolonga o tempo para a coagulação de sangue recém-coletado.

B. Dissolver 0,40 g em 10 ml de água. O *poder rotatório específico* (V.2.8) é, no mínimo, + 35°.

### TESTES

**Nitrogênio** (V.3.4.2). No mínimo 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.

**Perda por dessecação** (V.2.9). No máximo 5% de seu peso, determinada a 60 °C por secagem em estufa sob vácuo, por 3 horas.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). De 28 a 41%.

**Sódio** (V.3.1.1). Cumpre as reações de identificação.

**Metais pesados** (V.3.2.3). No máximo 0,003%.

**Proteínas.** Adicionar 5 gotas de solução de ácido tricloroacético 20% (p/V), em 1 ml da solução de heparina sódica 1%. Não deve haver formação de precipitado ou turbidez.

**Pirógenos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 2000 UI/ml.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de heparina.

**Substâncias vasodepressoras** (V.5.1.4). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de gato de solução contendo 5000 UI/ml.

### Atividade anti-fator Xa.

*Tampão pH 8,4:* dissolver quantidades correspondentes de *tris*(hidroximetil)aminometano para obter concentração de 50 mmol/l; sal sódico do ácido etilenodinitrotetracético para 7,5 mmol/l e cloreto de sódio para 175 mmol/l em água destilada contendo polietilenoglicol 6000 a 0,1%. Se necessário, ajustar o pH para 8,4 a 25 °C, com solução diluída de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

*Solução de anti-trombina III:* dissolver a anti-trombina III bovina para o teste de *Anti-fator-Xa* em *tampão pH 8,4*, para obter a concentração de 0,5 unidades por ml.

*Solução do fator Xa:* dissolver o fator Xa em água de modo a obter solução com valor de absorvância constante entre 0,65 e 0,7 A, em 405 nm, a 37 °C (aproximadamente 0,4 unidades de Fator Xa/ml na solução final de reação). Para o branco empregar solução salina ao invés de solução de heparina, conforme descrito no *procedimento*.

**Substrato cromóforo:** dissolver o substrato metanosulfonil-D-leucina-glicina-arginina-*p*-nitroanilina em água para obter concentração de 2,5 a 3  $\mu\text{M}/\text{ml}$ , baseada no peso molecular declarado.

**Solução padrão:** preparar 4 soluções de heparina sódica padrão em *tampão pH 8,4* para obter concentrações de 0,1, 0,05, 0,025 e 0,0125 UI/ml.

**Solução amostra:** dissolver a substância a ser analisada em volume de *tampão pH 8,4* suficiente para obter a concentração aproximada de 0,025 a 0,05 UI/ml.

**Procedimento:** para cada *solução padrão*, preparar dois tubos de ensaio, adicionando a cada um 100  $\mu\text{l}$  de solução de antitrombina III, 100  $\mu\text{l}$  da *solução padrão*, e 600  $\mu\text{l}$  de *tampão pH 8,4*, misturar e incubar a 37 °C por, exatamente, 120 segundos. Similarmente, preparar quatro replicatas da *solução amostra*. Adicionar, imediatamente, em cada uma, 100  $\mu\text{l}$  da *solução de Fator Xa*, misturar e incubar a 37 °C por exatamente 120 segundos. Adicionar 100  $\mu\text{l}$  do *substrato cromóforo*, misturar e registrar a absorvância a 405 nm, a 37 °C, por, pelo menos, 60 segundos. A partir das leituras de absorvância calcular a média para cada concentração da *solução padrão* e para as quatro *soluções amostra*. Construir a reta de regressão das absorvâncias em relação ao logaritmo da concentração de heparina sódica na *solução padrão*.

Determinar a atividade anti-fator Xa nas soluções da amostra a partir da reta de regressão. Calcular a porcentagem da atividade do anti-fator

Xa em relação a potência de heparina, pela fórmula:  $5000 Ax/(P^*)(C)$ , em que Ax é a média da atividade anti-fator Xa nas *soluções amostra* em UI/ml, ( $P^*$ ) é a potência da heparina sódica em UI/ml, determinada no *Ensaio*, e C é a concentração de heparina sódica em mg/ml na *solução amostra*. A atividade anti-fator Xa deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da potência da heparina determinada no *Ensaio*, expressa em UI/mg.

#### ENSAIO

Proceder conforme descrito no *Ensaio biológico de heparina (V.5.2.6)*. Calcular a potência conforme descrito em (VI.6). A potência é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do valor especificado.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

Deve indicar a atividade heparínica em UI/mg, o órgão e a espécie da qual é derivada, as condições de armazenamento e o prazo de validade.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE HEPARINA SÓDICA

Solução estéril de heparina sódica em água para injetáveis. A potência é, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do valor declarado em UI de heparina.

### TESTES

**Pirógenios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg de peso de coelho de solução contendo 2000 UI/ml.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 0,03 UE/unidade de heparina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

**pH (V.2.19).** 5,0 a 7,5.

**Outros requisitos.** Cumpre com os requisitos de *Injetáveis* (IV).

**Atividade anti-fator Xa.** Proceder conforme descrito em *Atividade anti-fator Xa* na monografia *Heparina sódica*, utilizando a *solução amostra* de solução injetável de heparina sódica. A atividade Anti-fator Xa deve ser, no mínimo, 80% e,

no máximo, 120% da potência da *Solução injetável de heparina sódica*, determinada no *Ensaio*, em UI/ml.

### ENSAIO

Proceder conforme descrito no *Ensaio biológico da heparina* (V.5.2.6). Calcular a potência conforme descrito em (VI.6). A potência deve ser, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do valor declarado.

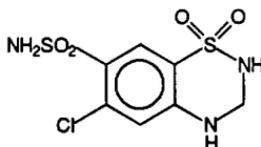
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados tipo dose única ou multidose.

### ROTULAGEM

Deve indicar a atividade heparínica em UI/ml, o volume total, o órgão e a espécie da qual é derivada.

**HIDROCLOROTIAZIDA**  
*Hydrochlorothiazidum*



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

297,7

0672.01-7

6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 102% de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  calculados em relação à substância seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 266-270 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

As reações de identificação A e D não precisam ser efetuadas quando se efetuam as reações de identificação B e C. A reação de identificação B pode não ser efetuada quando se efetuam as reações de identificação A, C e D.

**A.** Determinar a absorvidade molar (V.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 com água. Diluir 10 ml desta solução para 100 ml com solução de hidróxido de sódio 0,01 M. Esta solução apresenta

máximo de absorção em 323 nm. Os valores de A(1%, 1 cm) neste máximo estão entre 90 e 95.

**Solução (2):** diluir 2 ml da solução (1) para 100 ml com solução de hidróxido de sódio 0,01 M. Esta solução apresenta máximo de absorção em 273 nm. O valor de A(1%, 1 cm) neste máximo está entre 505 e 530.

**B.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14) de dispersão de brometo de potássio apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas observadas em espectro de hidroclorotiazida padrão.

**C.** O cromatograma obtido com a solução amostra apresenta mancha principal de dimensões e  $R_f$  similares a mancha obtida com solução do padrão.

**D.** Tratar cerca de 1 mg da amostra com 5 ml de permanganato de potássio SR acidificada com ácido sulfúrico. Há formação de gás, que, recolhido em ácido cromotrópico, confere ao mesmo coloração violeta.

**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 5 gotas de vermelho de metila SI. A solução se colore de amarelo. Para a viragem da coloração do indicador para rósea

não devem ser consumidos mais de 0,4 ml de ácido clorídrico 0,01 M.

### IMPUREZAS

**Substâncias relacionadas.** Efetuar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) empregando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm como suporte, e mistura de acetato de etila-isopropanol (85:15) como fase móvel. Aplicar, separadamente, sobre a placa 20 µl de cada uma das soluções seguintes:

**Solução (1):** dissolver 0,1 g da amostra em exame em acetona e completar o volume para 10 ml.

**Solução (2):** dissolver 0,1 g de hidrocortizida padrão em acetona e completar o volume para 10 ml.

Desenvolver o cromatograma por 15 cm. Secar ao ar e observar sob luz ultravioleta a 254 nm. A hidrocortizida apresenta  $R_f = 0,75$ .

**Cloretos.** Dissolver 1 g da amostra em 25 ml de acetona e completar o volume para 30 ml com água. 15 ml desta solução devem satisfazer ao *Ensaio-limite para cloroto* (V.3.2.1). Empregar como solução de comparação 10 ml de solução de cloroto (5 ppm) adicionada de 5 ml de solução de acetona em água (150 ml/l).

**Metais pesados** (V.3.2.3-método II). No máximo 0,001%.

**Selênio** (*Método do frasco de combustão*, V.3.4.3).

**Solução estoque:** dissolver 40 mg de selênio metálico em 100 ml de ácido nítrico (1 em 2) em balão volumétrico de 1 l, com aquecimento brando em banho-maria, se necessário, para a solubilização completa. Adicionar água até completar o volume e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 200 ml, adicionar água até completar o volume e homogeneizar. Cada ml de solução contém 1 µg de selênio.

**Solução (1):** dissolver 100 mg de 2,3-diaminonafaleno e 500 mg de cloridrato de hidroxilamina em ácido clorídrico 0,1 M em balão volumétrico de 100 ml e completar o volume. Usar solução recém-preparada.

**Solução (2):** transferir 6 ml de *solução estoque* para béquer de 150 ml, adicionar 25 ml de ácido nítrico diluído (1 em 30) e 25 ml de água.

**Solução (3):** a combustão completa da amostra é fator importante. Para compostos em que a combustão é incompleta, adicionar óxido de magnésio para evitar a formação de fuligem. Usar frasco de combustão de 1 l e 25 ml de ácido nítrico diluído (1:30), como líquido de absorção. Após combustão completa, adicionar alguns ml de água na borda do frasco, retirar e lavar a rolha, o protetor e as paredes do frasco com cerca de 10 ml de água. Transferir a solução com o auxílio de 20 ml de água para béquer de 150 ml e aquecer lentamente até a ebulição. Deixar ferver por 10 minutos e resfriar até a temperatura ambiente.

Tratar as *soluções* (2), (3) e o *branco*, que consiste de 25 ml de ácido nítrico diluído (1:30) e 25 ml de água, concomitantemente e em paralelo como segue: adicionar hidróxido de amônio SR (1 em 2) para ajustar o pH em 2,0. Diluir com água para 60 ml e transferir para funil de separação âmbar com o auxílio de 10 ml de água. Adicionar 200 mg de cloridrato de hidroxilamina com agitação para dissolução. Juntar, imediatamente, 5 ml da *solução* (1), inserir a rolha e agitar. Deixar a solução descansar à temperatura ambiente por 100 minutos. Adicionar 5 ml de ciclohexano, agitar vigorosamente por 2 minutos e deixar separar as fases. Descartar a fase aquosa e centrifugar a fase cicloexânica para remover a água residual. Determinar as absorvâncias (V.2.14) da fase cicloexânica das *soluções* (2) e (3) em cubetas de 1 cm no comprimento de onda de máxima absorvância em cerca de 380 nm. Usar cicloexano como *branco* e comparar as absorvâncias. A absorvância da *solução* (3) não deve ser superior à da *solução* (2), quando utilizar 200 mg de amostra ou não deve ser superior a 25% da *solução* (2), quando utilizar 0,1 g de amostra.

**Perda por dessecação** (V.2.9). No máximo 1%, determinada em estufa a 100-105 °C por 1 hora sobre amostra de 1 g.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%, determinadas sobre amostra de 1 g.

### DOSEAMENTO

A. Por *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar exatamente cerca de 0,12 g e dissolver em 50 ml de piridina anidra. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV, determinando o final potenciométricamente. Efetuar prova em branco e as correções. Um ml de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV corresponde a 14,88 mg de C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

**B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4)**, empregando cromatógrafo líquido provido de detector de comprimento de onda fixado em 254 nm e coluna 4,6 mm × 25 cm empacotada com octadecilsilano quimicamente ligado à sílica porosa ou partículas de cerâmica, de 3 a 10 mm de diâmetro; mistura de solução de fosfato monobásico de sódio 0,1 M-acetonitrila (9:1), como fase móvel. Desgaseificar, ajustar o pH para 3,0 e filtrar. Fazer ajustes, se necessário; fluxo da fase móvel: 2 ml/min.

*Sistema para dissolução da amostra:* dissolver quantidades de hidroclorotiazida e clorotiazida padrões, exatamente pesadas, na fase móvel para obter soluções de concentrações próximas de 1,5 mg/ml.

*Preparação do padrão:* dissolver quantidade de hidroclorotiazida padrão, exatamente pesada, na fase móvel, para 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.

*Preparação de ensaio:* 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. O desvio padrão das áreas dos picos registrados não deve ser maior que 1,5%. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para clorotiazida e 1 para hidroclorotiazida e a resolução, R, entre clorotiazida e hidroclorotiazida não deve ser menor que 2. Injetar separadamente volumes iguais (cerca de 20 µl) da *preparação padrão* e da *preparação de ensaio* no cromatógrafo, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos principais. Calcular a quantidade, em mg, de hidroclorotiazida através da fórmula:  $200C(Ra/Rp)$ , onde C é a concentração, em mg/ml, de hidroclorotiazida padrão na *preparação padrão* e Ra e Rp são as áreas dos picos de hidroclorotiazida obtidas da *preparação de ensaio* e da *preparação padrão*, respectivamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

## COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos de hidroclorotiazida contém, no mínimo, 93% e, no máximo, 107% da quantidade de hidroclorotiazida declarada.

### IDENTIFICAÇÃO

Pesar cerca de 50 mg de comprimidos finamente pulverizados e extrair com 20 ml de acetona. Filtrar e evaporar o filtrado até secura. O resíduo responde às reações de identificação B e C, descritas na monografia *Hidroclorotiazida*.

### CARACTERÍSTICAS

**Teste de desintegração.**(V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Dureza.** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade.** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de Conteúdo.** (V.1.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio líquido:** 900 ml de ácido clorídrico 0,1M.

**Aparelho:** Cesta, 150 rpm.

**Tempo:** 30 minutos.

**Procedimento:** determinar a quantidade de hidroclorotiazida dissolvida no comprimento de onda de máximo de absorção em cerca de 272 nm, na porção filtrada da solução em exame, diluída com meio líquido. Se necessário, comparar com a solução, de concentração conhecida, do padrão em meio líquido.

**Tolerância:** no mínimo 60% do valor rotulado de hidroclorotiazida devem estar dissolvidos em 30 minutos.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria no ultravioleta* (V.2.14.-3). Pulverizar 20 comprimidos, extrair quantidade de pó equivalente a 24 mg de hidroclorotiazida com 75 ml de acetona, diluir para 100 ml com acetona e deixar em repouso. Transferir para balão 5 ml da parte clara do líquido

sobrenadante, remover a acetona e deixar em refluxo por 1 hora com 10 ml de hidróxido de sódio SR. Esfriar e adicionar 90 ml de água, 20 ml de ácido clorídrico e água suficiente para levar o volume para 200 ml. Em 10 ml da solução, adicionar 1 ml de solução 0,5% (p/V) de nitrito de sódio, misturar e deixar em repouso por 3 minutos. Adicionar 1,5 ml de solução a 1% (p/V) de ácido sulfâmico. Extrair e deixar em repouso por 3 minutos. Adicionar 2,5 ml de solução 0,2% (p/V) de cloreto de *N*-(1-naftil)etilenodiamina em ácido clorídrico 0,1 M, misturar e deixar em repouso por 2 minutos. Medir a absorvância de camada de 1 cm da solução resultante no máximo de absorção, em cerca de 518 nm. Calcular o teor de hidroclorotiazida da leitura obtida repetindo a operação com 5 ml de solução 0,024% (p/V) de hidroclorotiazida. Iniciar nas palavras "remover a acetona ...".

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Para o preparo da fase móvel, soluções, padrão e sistema cromatográfico, proceder como descrito em *Doseamento* na monografia *Hidroclorotiazida*.

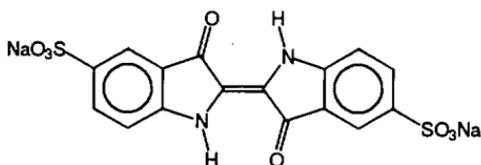
**Preparação de ensaio:** pulverizar finamente 20 comprimidos e pesar exatamente cerca de 30 mg de hidroclorotiazida. Transferir para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar cerca de 20 ml da fase móvel, sonicando por 5 minutos, e, em seguida, cerca de 20 ml de acetônitrila. Desgaseificar por ultra-som por 5 minutos e adicionar cerca de 50 ml da fase móvel. Agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar com a fase móvel até o volume final. Misturar, filtrar e descartar os primeiros 10 ml do filtrado.

**Procedimento:** proceder como descrito em *Doseamento* na monografia *Hidroclorotiazida*. Calcular a quantidade, em mg, de hidroclorotiazida na porção dos comprimidos através da fórmula:  $200C(Ra/Rp)$ , em que *C* é a concentração, em mg/ml, de hidroclorotiazida na preparação padrão e *Ra* e *Rp* são as áreas dos picos da *preparação amostra* e da *preparação padrão*, respectivamente.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

## INDIGOTINA


 $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$ 

466,4

CI 73015. EEC N° E132. INS 132

Corante orgânico sintético, constituído principalmente do sal dissódico do ácido 2-(1,3-diidro-3-oxo-5-sulfo-2H-indol-2-ilideno)-2,3-diidro-3-oxo-1H-indol-5-sulfônico e corantes subsidiários, totalizando, no mínimo, 85% de corante total, com, no máximo, 5% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, azul escuro. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água dando solução azul, sem resíduos, que se torna esverdeada por adição de soda. Solúvel em metanol. Insolúvel em etanol, acetona, éter etílico, óleo mineral e em glicerol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A solução da amostra contendo 0,001 g em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14) semelhante ao espectro de indigotina padrão preparada de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 610, 286, 252 e 205 nm e mínimos em 395, 265 e 230 nm. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco R (50:25:25:10), como fase móvel, a amostra deve dar mancha principal com *R<sub>f</sub>* cor e intensidade semelhantes as do padrão corrido em paralelo, quando observado à luz ambiente e sob UV curto. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições, a indigotina apresenta *R<sub>f</sub>* próximo a 0,34 e seu isômero 0,28. A mancha referente ao corante subsidiário, com *R<sub>f</sub>* próximo a 0,40, não deve ser maior do que a produzida pela indigotina padrão equivalente a 5%, corrido em paralelo.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia da *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 7%.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosse-

guir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,5%.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3. - método II), contra padrão de Pb equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm ou 0,004%.

**Arsênio (em As).** Transferir 1 g da amostra para frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm ou 0,0001%.

**Chumbo, cobre, estanho e zinco.** Por *Especetrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são: 10 ppm para chumbo (em Pb); 20 ppm para cobre (em Cu); 250 ppm para estanho (em Sn) e 50 ppm para zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 449,3$  em 610 nm, quando não se dispuser de padrão

comparativo de pureza conhecida em base anidra. Calcular o teor de indigotina pela expressão:  $A \times 100/449,3 \times p = \%$  de indigotina na amostra (p/p), em que  $A$  = absorvância da amostra em 610 nm,  $p$  = peso da amostra em gramas e na diluição efetuada.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação de Ingestão Diária Aceitável* (IDA): 0 a 5 mg/kg de peso corporal (Recomendação FAO, 1984).

## INDIGOTINA LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal disódico do ácido 2-(1,3-diidro-3-oxo-5-sulfo-2*H*-indol-2-ilideno)-2,3-diidro-3-oxo-1*H*-indol-5-sulfônico sobre substrato de alumina.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, de cor azul. 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. A solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M* na concentração de 0,001 g em 100 ml, apresenta espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao de espectro de indigotina padrão preparada de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 610, 286, 252 e 205 nm e mínimos em 395, 265 e 230 nm.

B. Alumínio. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme o descrito na monografia *Indigotina*, utilizando as soluções que seguem:

**Solução (1):** 0,25 g de amostra em 10 ml hidróxido de sódio 0,5 *M*.

**Solução (2):** 50 mg de indigotina padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

**Solução (3):** diluir a *solução* (2) a 5% com o mesmo diluente.

**Solução (4):** Diluir a *solução* (1) a 5% com o mesmo diluente.

Aplicar 2  $\mu$ l das *soluções* (1), (2), (3) e (4), conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições a indigotina apresenta *R<sub>f</sub>* próximo a 0,34. A mancha principal das *soluções* (1) e (2) tem *R<sub>f</sub>*, cor e intensidade semelhantes, e as manchas secundárias não devem exceder a 5%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da Perda por Dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g, agitar com 250 ml de água, deixando em contato durante 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito para *Identificação*. Levar ao espectrofotômetro calibrado contra o diluente, como branco, no comprimento de onda de absorção máxima, em cerca de 610 nm. Proceder como descrito na monografia *Indigotina*. Calcular o teor de indigotina pela expressão:  $A \times 100/449,3 \times p = \%$  de indigotina na laca (p/p), em que *A* = absorvância da amostra em 610 nm, *p* = peso da amostra em gramas na diluição efetuada. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante (p/p) declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Por receber a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio, bem como a concentração do corante.

## INSULINA

*Insulinum*

0697.08-0

É proteína extraída do pâncreas de animais bovinos ou suínos. Contém, no mínimo, 26,5 UI/mg de insulina ou, no mínimo, 27 UI/mg de insulina purificada, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais brancos ou quase brancos.

**Solubilidade.** Solúvel em soluções de ácidos e álcalis diluídos.

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico da insulina no cromatograma da *Solução amostra*, corresponde àquele do padrão no cromatograma da *Solução de identificação*, obtido no *Ensaio*. Se necessário, injetar a mistura da *Solução amostra* e *Solução de identificação*.

## TESTES

**Bioidentidade (V.5.2.3).** Proceder ao *Ensaio Biológico de Insulina*. O número de animais especificado pode ser reduzido para este teste. Cumpre o teste se o valor da potência for de, no mínimo, 15 UI/mg.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** No mínimo 14,5% e, no máximo, 16,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada, determinado em 10 mg.

**Limites microbianos (V.5.1.6).** No máximo 300 UFC/g, determinadas em cerca de 0,2 g.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** No máximo 20 UE/mg.

**Perda por dessecação (V.2.9).** No máximo 10% de seu peso, determinada em 0,2 g, por secagem em estufa a 105 °C por 16 horas.

**Zinco total (V.3.4.4).** No máximo 1,08%, calculado em relação à substância dessecada, determinado em cerca de 10 mg.

**Compostos relacionados.** Determinar por cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector de absorção no ultravioleta, a 214 nm; coluna de 25 cm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsilano (5 µm); temperatura de 40 °C; velocidade de fluxo de 1 ml/minuto. Fase móvel: *Solução A*: mistura de *Solvente*- acetonitrila (82:18); *Solução B*: mistura de *Solvente*-acetonitrila (50:50). O sistema é programado para misturas variáveis de fase móvel.

*Solvente*: dissolver 28,4 g de sulfato de sódio anidro em 1000 ml de água. Adicionar 2,7 ml de ácido fosfórico e, se necessário, ajustar o pH para 2,3 com etanolamina. Homogeneizar.

*Solução padrão A*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina padrão em ácido clorídrico 0,01 M, para obter a concentração conhecida de, aproximadamente, 3,75 mg/ml.

*Solução padrão B*: transferir 1 ml da *Solução padrão A* para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

*Solução padrão C*: transferir 1 ml da *Solução padrão B* para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

Estas três soluções padrão podem ser armazenadas à temperatura ambiente, por 12 horas e em refrigerador, por 48 horas.

*Solução de resolução*: dissolver cerca de 1,5 mg de amostra em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar à temperatura ambiente, por, pelo menos, 3 dias, para obter solução com conteúdo de não menos que 5% de desamido insulina A-21.

**Solução amostra:** dissolver 7,5 mg de amostra em 2 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar levemente para dissolver. Armazenar esta solução por, no máximo, 2 horas, à temperatura ambiente, ou por 12 horas, em refrigerador.

Estabilizar o sistema durante 60 minutos com o eluente constituído de 81% de *Solução A* e 19% de *Solução B*. A composição é aumentada linearmente nos 25 minutos seguintes, de modo a conter 36% de *Solução A* e 64% de *Solução B*, mantendo-se constante durante 6 minutos. Retorna-se o sistema para a mistura de 81% de *Solução A* e 19% de *Solução B*. Estabilizar novamente. Ajustar a composição da fase móvel e a duração de eluição isocrática para obter tempo de retenção da insulina, de aproximadamente 31 minutos, e a eluição da desamido-insulina antes de iniciar o gradiente. Cromatografar as *Soluções padrão A, B e C*, registrar os cromatogramas e determinar as áreas dos picos como descrito sob *Procedimento*. Calcular o fator  $X_1$ , pela fórmula:  $10(Rc/Ra)$ , em que  $Rc$  e  $Ra$  são as áreas dos picos obtidos com a *Solução B* e a *Solução A*, respectivamente. O valor de  $X_1$  deve estar entre 0,91 e 1,09. Calcular o fator,  $X_2$ , pela fórmula:  $100(Rc/Ra)$ , em que  $Rc$  e  $Ra$  são as áreas dos picos obtidos com a *Solução C* e *Solução A*, respectivamente. O valor de  $X_2$  deve estar entre 0,7 e 1,3. Cromatografar 20  $\mu$ l da *Solução de resolução* e registrar os picos conforme descrito sob *Procedimento*. A resolução  $R$  entre a insulina e desamido-insulina A-21, deve ser de no mínimo 2 e o fator cauda para o pico de insulina não deve ultrapassar 1,8.

**Procedimento:** injetar volume de cerca de 20  $\mu$ l da *Solução Amostra*, registrar o cromatograma e determinar a área dos picos da insulina, da desamido-insulina A-21 e demais impurezas. Calcular a percentagem de insulina ( $I$ ) pela fórmula:  $100(Ri/Rs)$ , em que  $Ri$  é a área do pico de insulina, e  $R_s$  é a soma das áreas de todos os demais picos. Calcular a percentagem de desamido insulina A-21 ( $D$ ) pela fórmula:  $100(Rd/Rs)$  em que  $Rd$  é a área do pico de desamido insulina A-21 e  $R_s$  é a soma das áreas dos outros picos.

Calcular a percentagem de outros compostos relacionados a insulina, pela fórmula:  $100 - (I + D)$ . Contém, no máximo, 10% de desamido insulina A-21 e 5% de compostos relacionados à insulina. Determinar as áreas dos picos correspondentes à insulina bovina ou suína e calcular a concentração como a percentagem de  $R_s$ ; a contaminação cruzada é, no máximo, de 1%.

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).  
Por cromatografia líquida de alta eficiência**

(V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector de absorção no ultravioleta a 214 nm; coluna de 25 cm de comprimento por 9,4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica hidrofílica (4-5  $\mu$ m) adequada para o fracionamento de proteínas de massa molecular até 400.000. Adotar velocidade de fluxo de 0,5 ml/minuto e empregar mistura *Solvente*-acetonitrila (69:31) como fase móvel. Filtrar e desgaseificar. Se necessário, alterar os volumes da mistura para ajustar os tempos de retenção.

**Solvente:** dissolver 31,6 g de bicarbonato de amônio em 1000 ml de água e ajustar o pH para 7,5 a 8 com ácido fosfórico 85% (V/V).

**Solução diluente A:** dissolver 0,3 g de edetato de sódio em 250 ml de água, em balão volumétrico de 500 ml. Adicionar 3 ml de ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume com água.

**Solução diluente B:** dissolver 0,6 g de edetato de sódio em 900 ml de água. Ajustar o pH para 8,5 com ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 1000 ml com água.

**Solução amostra A:** dissolver cerca de 15 mg da substância a ser analisada em 3 ml de *Solução diluente A* (o tempo necessário para a completa dissolução pode ser de até 90 minutos).

**Solução amostra B:** em duplicata, diluir 1 ml da *Solução amostra A* para 10 ml com *Solução diluente B*.

**Solução amostra C:** diluir 1 ml da *Solução amostra B* para 100 ml com *Solução diluente B*.

**Solução de resolução:** dissolver cerca de 5 mg da substância a ser analisada, contendo 0,4 a 0,6 % de proteínas de alto peso molecular, em 1 ml de *Solução diluente A*.

A insulina com a percentagem indicada de proteínas de alto peso molecular pode ser preparada deixando a insulina à temperatura ambiente, durante aproximadamente 5 dias.

Injetar a *Solução de resolução* e registrar os cromatogramas. O tempo de retenção do pico da insulina é de aproximadamente 20 minutos e a resolução definida como a razão entre a altura do pico de PAPM e a altura do vale entre os picos de PAPM e do monômero, é, no mínimo, 2 para lotes que contenham 0,4 a 0,6% de proteínas de alto peso molecular. Cromatografar a *Solução amostra C* e registrar os picos. O pico principal da insulina deve ser detetável e mensurável.

**Procedimento:** injetar, separadamente, volumes iguais de cerca de 20  $\mu$ l das *Soluções amostra A e B* e registrar os cromatogramas. Se necessário, injetar a *Solução-diluyente B* para evitar interferência decorrente da amostra. Calcular a porcentagem de proteínas de alto peso molecular pela fórmula:  $100 R_A / (10R_B + R_A)$ , em que  $R_A$  é a área do pico das proteínas de alto peso molecular no cromatograma da *Solução amostra A*, e  $R_B$  é a média das áreas dos picos do monômero nos cromatogramas da *Solução amostra B*. Contém, no máximo, 1%.

**Pró-insulina.** Analisar por método validado. Método sugerido:

#### Reagentes.

*Solução padrão de pró-insulina* (suína ou bovina).

*Anti-soro específico* (cobaia) para pró-insulina (suína) ou *Anti-soro específico* (cobaia) para pró-insulina (bovina).

*Antígeno marcado* (I-125-Peptídio-C). Tem radioatividade específica aproximada, de 75 mCi/mg.

**Tampões.** Se necessário, ajustar o pH para 7,4  $\pm$  0,1, com ácido clorídrico *M* ou hidróxido de sódio *M*

	<i>Tampão A</i>	<i>Tampão B</i>
Fosfato de sódio monobásico	1,05 g	1,05 g
Fosfato de sódio diidratado	5,77 g	5,77 g
Cloreto de sódio	-	6,00 g
Tiomersal	0,24 g	0,24 g
Albumina humana	1 g	10 g
Água suficiente para completar	1000 ml	1000 ml

**Tampão alcoólico:** misturar 18 ml de *tampão A*, 162 ml de água e 960 ml de etanol 96 % (V/V).

**Solução padrão:** dissolver o padrão de pró-insulina bovina ou suína, no *Tampão B* para obter concentração conhecida de 1  $\mu$ g/ml. Diluir esta solução com o mesmo diluyente para obter concentração de 10 ng/ml. Agitar levemente e deixar em repouso por, no mínimo, 15 minutos.

**Diluição do padrão:** realizar as diluições da *Solução padrão* em tubos de ensaio com 10 ml de capacidade e proceder como segue

Concentração da <i>Solução padrão</i> (mg/ml)	<i>Tampão B</i> (ml)	<i>Solução padrão</i> (ml)
-	10	-
1	9	1
2,5	7,5	2,5
5	5	5
7,5	2,5	7,5
10	-	10

Agitar os tubos, levemente, e deixar em repouso por 15 minutos. As diluições do padrão podem ser conservadas a 20 °C negativos e descongeladas várias vezes para uso.

**Anti-soro específico diluído:** diluir com *Tampão A* para obter 35 % a 50% de ligação do antígeno marcado diluído.

**Antígeno marcado diluído:** diluir o antígeno marcado com *Tampão A* para obter concentração de 2 ng/ml de I<sup>125</sup> Peptídio-C. Decantar o antígeno marcado diluído em recipiente bloqueado com albumina humana, evitando transferência de espuma. Os recipientes podem ser preparados por lavagem, com albumina humana 5% (p/V) em *Tampão B* e mantidos em posição invertida até a secagem.

**Solução amostra:** dissolver quantidade da substância a ser analisada em ácido clorídrico 0,01 M e diluir quantitativamente com o mesmo diluente para obter a concentração de 10 mg/ml.

**Diluição da amostra:** fazer diluições da *Solução Amostra* com *Tampão B* para preparar duas concentrações adequadas, por exemplo, 1 em 10 e 1 em 50. Ajustar o pH para  $7,4 \pm 0,1$ , em cada diluição.

**Procedimento.** Preparar três séries de tubos de 100 mm x 10,5 mm, para cada nível de diluição. Colocar 0,1 ml de cada *Diluição da amostra* ou 0,1 ml de cada *Diluição do padrão* nas séries de tubos. Adicionar 0,1 ml do *Anti-soro específico diluído*. Misturar por inversão e deixar em repouso a 4 °C durante 16 a 20 horas. Adicionar, então, 0,1 ml de *antígeno diluído marcado*, e deixar em repouso a 4 °C por tempo adicional de 16 a 72 horas. Após a segunda incubação, adicionar a cada tubo 1,6 ml de etanol 96 % (V/V). Misturar por inversão e centrifugar a 1720 G durante 15 minutos a 15 °C. Decantar o líquido sobrenadante e lavar o precipitado (contendo antígeno marcado ligado) com 2 ml de *Tampão alcoólico*. Centrifugar os tubos durante 10 minutos e decantar o líquido sobrenadante. Dissolver o precipitado em 0,6 ml de hidróxido de sódio 0,05 M. Medir a radioatividade em contador gama. Plotar as concentrações do padrão nas abscissas e a porcentagem média da radiação medida no precipitado, para cada ponto em relação ao total adicionado nas ordenadas. Traçar a reta de melhor ajuste visual. Ler a concentração média de cada diluição da amostra a partir da curva padrão. A concentração de pró-insulina na amostra sob análise não deve ser maior que 10 ppm.

## ENSAIO

Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando o mesmo sistema cromatográfico descrito em *Compostos relacionados*. O fase móvel consiste na mistura

*Solvente*-acetonitrila (74:26) e deve ser filtrado e desgasificado. Preparar as seguintes soluções:

**Solução de identificação:** preparar solução que contenha 0,6 mg/ml de cada insulina padrão (suína e bovina), em ácido clorídrico 0,01 M.

**Solução padrão estoque:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de padrão de insulina (suína ou bovina), em ácido clorídrico 0,01 M para obter a concentração conhecida de, aproximadamente, 2,5 mg/ml.

**Soluções padrão:** diluir, separadamente, 7, 6 e 5 ml da *Solução padrão estoque* com ácido clorídrico 0,01 M e completar os volumes para 10 ml com o mesmo diluente, obtendo assim as *Soluções padrão A, B e C*.

**Soluções amostra:** pesar, separadamente, três tomadas de ensaio de massas não inferiores a 75 mg, da amostra. Dissolver em ácido clorídrico 0,01 M, e diluir quantitativamente com o mesmo diluente, para obter as *Soluções amostra A, B e C*, com concentrações de aproximadamente 1,5 mg/ml.

**Solução de resolução:** utilizar a solução descrita em *Compostos relacionados*.

Cromatografar a *Solução padrão B*, registrar e determinar as áreas dos picos. O tempo de retenção do pico da insulina (ou picos, se for mistura de insulinas bovina e suína) está entre 14 e 25 minutos. Cromatografar a *Solução de resolução*, registrar o cromatograma e determinar as áreas dos picos; a resolução *R* entre a insulina e a desamido-insulina A-21, é, no mínimo, 2 e o arraste para o pico da insulina é, no máximo, 1,8. Cromatografar 20 µl de cada uma das *Soluções padrão, A, B, e C*, registrar e determinar as áreas dos picos da insulina e da desamido-insulina A-21. Construir a curva padrão, plotando a soma das áreas dos picos da insulina e da desamido-insulina A-21, em relação às concentrações das *Soluções padrão*, em U/ml. O desvio padrão relativo da reta de regressão linear é, no máximo, 1,5%, e o coeficiente de correlação não deve ser inferior a 0,992. A interseção-y é, no máximo, 4%

superior à soma das respostas da *Solução padrão B*. O desvio padrão relativo das injeções das *Soluções amostra* em replicata deve ser, no máximo, 1,6%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, volumes iguais de cerca de 20  $\mu$ l de *Solução amostra*, *Solução de identificação* e *Solução padrão B* e registrar os cromatogramas. Determinar as áreas dos picos da insulina e da desamido-insulina A-21, usando o cromatograma da *Solução de identificação* para identificar os picos de insulina. Calcular a potência de cada espécie de insulina na *Solução amostra*, em unidades por mg, pela fórmula  $(C_p/C_a)\Sigma R_a / \Sigma R_p$ , em que  $C_p$  é a concentração de insulina na *Solução padrão B* em unidades por ml,  $C_a$  é a concentração de insulina na *Solução amostra* em mg/ml, e  $\Sigma R_a$  e  $\Sigma R_p$  são as somas das áreas dos picos da insulina e da desamido-insulina A-21, obtidos no cromatograma da *Solução amostra* e *Solução padrão*, respectiva-

mente. Calcular a potência em relação à substância dessecada, efetuando as médias dos resultados obtidos com as três soluções amostra, e corrigir pelo valor do teste de *Perda por dessecação*. Calcular a potência da mistura das insulinas bovina e suína como a soma das potências determinadas separadamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz, a 20 °C negativos. O rótulo deve indicar a origem, suína, bovina ou a mistura de ambas e o prazo de validade. Se for insulina purificada, rotular como tal.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

## INJETÁVEL DE INSULINA NEUTRA

(SOLUÇÃO INJETÁVEL DE INSULINA)

0697.13-3

Solução isotônica e estéril de insulina em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do valor declarado, expresso em UI de insulina/ml. Conhecida, também, como Solução injetável de insulina e Solução injetável de insulina regular.

*Solução amostra A:* adicionar 5 µl de *Solução diluente A* por ml de solução injetável, contendo 100 UI de insulina/ml, e homogeneizar. Se necessário, deixar em repouso até a obtenção de solução límpida.

*Solução amostra B:* em duplicata, diluir 1 ml da *Solução amostra A* para 10 ml com *Solução diluente B*.

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico de insulina no cromatograma da *Solução amostra* corresponde àquele do padrão no cromatograma da *Solução de identificação* obtido no *Ensaio*. Caso contrário, injetar mistura da *Solução amostra* e da *Solução de identificação*.

*Procedimento:* proceder conforme descrito na monografia *Insulina*. Contém, no máximo, 1,5 %.

**Pró-insulina.** No máximo 10 ppm. Determinar o conteúdo de pró-insulina por método validado, tal como o descrito sob *Pró-insulina* na monografia *Insulina*.

### TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 80 UE/100 UI de insulina.

**Outros requisitos.** Cumpre os requisitos de *Injetáveis (IV)*.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

### ENSAIO

**pH (V.2.19).** 7,0 a 7,8, determinado potenciométricamente.

*Fase móvel:* utilizar solução de identificação, soluções padrão A, B e C, solução de resolução e sistema cromatográfico descrito em *Ensaio* na monografia *Insulina*.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** No máximo 0,7 mg de nitrogênio/100 UI de insulina, em volume de injetável que corresponde a, no mínimo, 200 UI de insulina.

*Solução amostra 1:* adicionar 2,5 µl de ácido clorídrico 9,6 M por ml de solução injetável, contendo 100 UI de insulina, e homogeneizar. Se necessário, deixar em repouso até obtenção de solução límpida. Diluir em triplicata, 2 ml desta solução para 5 ml com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

**Zinco (V.3.4.4).** De 10 µg a 40 µg/100 UI de insulina.

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).** Empregar solvente, fase móvel, soluções-padrão e sistema cromatográfico descrito na monografia *Insulina*.

*Solução diluente A:* dissolver 1,5 g de edetato de sódio em 5 ml de água.

*Procedimento:* cromatografar cada uma das três das *Soluções amostra*. Injetar, separadamente, volumes iguais de cerca de 20 µl de *Solução amostra* e de *Solução padrão B*, registrar os cromatogramas e determinar as áreas dos picos de insulina e desamido-insulina A-21, utilizando o cromatograma da *Solução de identificação* para identificar os picos de insulina. Calcular a potência de cada espécie de insulina (suína ou bovina), em UI/ml de solução injetável, pela fórmula:

*Solução diluente B:* dissolver 0,6 g de edetato de sódio em 900 ml de água. Ajustar o pH para 8,5 com ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 1000 ml com água.

( $CD$ )( $\Sigma Ra / \Sigma Rp$ ), em que  $C$  é a concentração, em UI/ml, na *Solução padrão B*,  $D$  é o fator de diluição e  $\Sigma Ra$   $\Sigma Rp$  são as somas das áreas dos picos de insulina e desamido-insulina A-21, obtidos nos cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão B*, respectivamente. Para o injetável produzido pela mistura das insulinas suína e bovina, calcular a potência somando as determinadas, conforme descrito anteriormente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em refrigerador (2-8 °C), protegido da luz e evitando o congelamento. Dispensar em recipien-

tes para dose múltipla. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

#### ROTULAGEM

No rótulo devem constar potência, em UI de insulina/ml, prazo de validade, origem dos cristais (suína, bovina ou mistura de ambas) e se o produto é insulina purificada. O rótulo deve especificar, também, as condições de armazenamento.

## INSULINA HUMANA

*Insulinum humanum*

C<sub>257</sub>H<sub>383</sub>N<sub>65</sub>O<sub>77</sub>S<sub>6</sub>

5897,69

0697.01-X

Proteína correspondente ao princípio ativo elaborado pelo pâncreas humano. É preparada por modificação enzimática da insulina de pâncreas suíno, de modo a originar seqüência de aminoácidos idêntica à encontrada na insulina humana. Alternativamente é produzida por síntese microbiana pela tecnologia de DNA recombinante. Contém, no mínimo, 27,5 UI de insulina/mg, calculadas em relação à substância dessecada.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** No máximo 10 UE/mg.

**Perda por dessecação (V.2.9).** No máximo 10% de seu peso, determinado em 0,2 g, por secagem em estufa a 105 °C por 16 horas.

**Zinco total (V.3.4.4).** No máximo 1,08 %, calculado em relação à substância dessecada, determinado em cerca de 10 mg.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais brancos ou quase brancos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, clorofórmio, etanol e éter. Solúvel em ácidos minerais diluídos, Solúvel com decomposição, em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

**Proteínas derivadas da célula hospedeira.** No máximo 10 ppm. Determinar o conteúdo destas proteínas na insulina humana, produzida por tecnologia do DNA recombinante, por método validado.

**DNA derivado do vetor e da célula hospedeira.** Determinar o conteúdo e o limite na insulina humana, produzida pela tecnologia do DNA recombinante, por método validado.

### IDENTIFICAÇÃO

**A. Examinar o cromatograma preparado sob Ensaio** na monografia *Insulina*. O tempo de retenção do pico principal, no cromatograma da *Solução amostra*, corresponde àquele da insulina, no cromatograma da *Solução padrão*.

**Pró-insulina.** No máximo 10 ppm. Determinar o conteúdo de pró-insulina, na insulina originada de pâncreas suíno, por método validado, tal como o descrito em *Conteúdo de pró-insulina* na monografia *Insulina*, porém usando o padrão de pró-insulina suína correspondente.

### TESTES

**Bioidentidade (V.5.2.3).** Proceder ao *Ensaio Biológico de Insulina*. O número de animais especificado pode ser reduzido para este teste. Cumpre com o teste, se o valor determinado para potência for, no mínimo, 15 UI/mg.

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).** Proceder conforme descrito em *Proteínas de alto peso molecular* na monografia *Insulina*. Contém, no máximo, 1%.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** No mínimo 14,5% e, no máximo, 16,5 % de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada, determinado em 10 mg.

**Compostos relacionados.** Proceder conforme descrito em *Compostos relacionados* na monografia *Insulina*, exceto com relação ao gradiente de eluição. Inicialmente, programar a eluição isocrática durante 36 minutos com fase móvel constituída pela mistura de 78% da *Solução A* e 22% de *Solução B*. Após a fase de eluição em gradiente, retornar o sistema para as condições iniciais, com 78% da *Solução A* e 22% da *Solução B*. Ajustar a composição da fase móvel de modo que o tempo de retenção do pico de insulina hu-

**Limites microbianos (V.5.1.6).** No máximo 300 bactérias/g, determinadas em 0,2 g da substância a ser analisada.

mana esteja entre 15 e 25 minutos. O conteúdo de desamido insulina A-21 e de outros compostos relacionados à insulina deve ser, no máximo, 2% cada um, em relação ao total de insulina e compostos relacionados.

#### ENSAIO

Proceder conforme descrito em *Ensaio* na monografia *Insulina*, utilizando insulina humana padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz, a 20 °C negativos. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

#### ROTULAGEM

O rótulo deve incluir a potência, em UI de insulina humana, sua origem (insulina humana preparada por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou produzida por síntese microbiana). Deve, também, especificar as condições de armazenamento e o prazo de validade.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

## SOLUÇÃO INJETÁVEL DE INSULINA HUMANA

Solução isotônica e estéril de insulina humana, em água para injeção. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do valor declarado, expresso em UI de insulina humana/ml.

**Pró-insulina.** Proceder como descrito na monografia *Insulina humana*.

Outros requisitos. Atende aos requisitos de *Injetáveis (IV)*.

### IDENTIFICAÇÃO

Atende ao teste de *Identificação* descrito na monografia *Injetável de insulina neutra*.

### ENSAIO

Empregar fase móvel, solução de resolução, sistema cromatográfico, solução amostra e procedimento descritos na monografia *Injetável de insulina neutra*.

Empregar solução de identificação, solução padrão estoque e soluções padrão A, B e C, descritas na monografia *Insulina humana*.

### TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** No máximo 80 UE/100 UI de insulina humana.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em refrigerador (2-8 °C), protegidos da luz, evitando o congelamento. Dispensar em recipientes para dose múltipla. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

**pH (V.2.19).** 7,0 a 7,8.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** No máximo 0,7 mg de nitrogênio/100 UI de insulina humana, em volume do injetável que corresponde a, no mínimo, 200 UI de insulina humana.

### ROTULAGEM

No rótulo devem constar a potência, em UI de insulina humana/ml, prazo de validade, origem (preparada por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou produzida por síntese microbiana). Deve especificar as condições de armazenamento.

**Zinco (V.3.4.4).** De 10 µg a 40 µg/100 UI de insulina.

**Proteínas de alto peso molecular.** Proceder como descrito na monografia *Injetável de insulina neutra*.

## INJETÁVEL DE INSULINA ZINCO PROTAMINA

0697.06-0

Suspensão estéril de insulina bovina, suína ou humana complexada com sulfato de protamina em água tamponada para injetáveis. A fase sólida da suspensão consiste de cristais compostos de insulina, protamina e zinco. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105%, do valor declarado em UI de insulina/ml. Conhecida, também, como Suspensão injetável de insulina NPH.

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico da insulina no cromatograma da *Solução amostra* corresponde de aquele do padrão no cromatograma da *Solução de identificação*, obtido no *Ensaio*. Caso contrário, injetar mistura da *Solução amostra* e da *Solução de identificação*.

### TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 80 UE/100 UI de insulina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste. A suspensão é filtrada imediatamente após ter sido transformada em solução límpida pela adição de solução recém-preparada de ácido ascórbico a 1% no *Diluyente A*.

**pH (V.2.19).** 7,0 a 7,8.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** Contém, no máximo, 0,85 mg de nitrogênio/100 UI de insulina, em volume de suspensão que corresponda a, no mínimo, 200 UI de insulina.

**Zinco (V.3.4.4).** De 21 a 40  $\mu\text{g}$ /100 UI de insulina.

**Atividade de insulina no líquido sobrenadante.** Utilizar fase móvel e sistema cromatográfico descrito em *Ensaio* na monografia *Insulina*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina padrão em ácido clorídrico 0,01 M para obter concentração conhecida de, aproximadamente, 1 UI/ml.

**Solução Amostra.** Centrifugar a suspensão a 10000 G por 5 minutos. O líquido sobrenadante assim obtido é a *Solução amostra*.

**Procedimento:** Injetar, separadamente, volumes iguais, de cerca de 100  $\mu\text{l}$ , da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e calcular a área dos picos. A área do pico da *Solução amostra* não deve ser maior que aquela obtida com a *Solução padrão* (não mais que 1,0 UI/ml).

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).** Empregar solvente, fase móvel, soluções padrão, solução diluente e sistema cromatográfico descritos em *Proteínas de alto peso molecular* na monografia *Injetável de insulina neutra*.

**Solução de heparina:** dissolver 0,4 g de heparina em 5 ml de água. Conservar em refrigerador.

**Solução diluente A:** dissolver 1,5 g de edetato de sódio em 5 ml de água.

**Solução diluente B:** dissolver 0,6 g de edetato de sódio em 900 ml de água. Ajustar o pH com ácido clorídrico 0,01 M e completar o volume para 1000 ml com água.

A *solução de heparina* e a *solução diluente* devem estar à temperatura ambiente, no momento do uso.

**Solução amostra A:** adicionar 5  $\mu\text{l}$  da *Solução de heparina*/ml da suspensão de insulina contendo 100 UI/ml. Homogeneizar e deixar em repouso até a obtenção de solução límpida. Adicionar 5  $\mu\text{l}$  de *Solução diluente A* por ml desta solução.

**Solução amostra B:** diluir, em duplicata, 1 ml da *Solução amostra A* para 10 ml com *Solução diluente B*.

**Procedimento:** proceder conforme descrito em *Proteínas de alto peso molecular* na monografia *Insulina*. Deve conter, no máximo, 1,5%.

**ENSAIO**

Proceder conforme descrito em *Ensaio* na monografia *Injetável de insulina neutra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em refrigerador (2-8 °C), protegidos da luz, evitando o congelamento. Dispensar em recipientes para dose múltipla. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

**ROTULAGEM**

No rótulo deve constar advertência quanto à necessidade de agitar cuidadosamente a suspensão antes do uso. Também deve especificar se a suspensão é preparada com insulina suína, bovina ou humana, produzida por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou por DNA-recombinante; a potência, em UI de insulina/ml, o prazo de validade e as condições de armazenamento.

## SUSPENSÃO DE INSULINA ZÍNCICA

### (CRISTALINA)

0697.09-5

Suspensão estéril de insulina bovina, suína ou humana, em água tamponada para injetáveis modificada pela adição de cloreto de zinco de modo que a fase sólida da suspensão seja predominantemente cristalina. A potência, baseada na soma da insulina e de desamido-insulina é, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do valor declarado, em UI de insulina/ml. Conhecida, também, como Suspensão injetável de insulina ultra-lenta.

#### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico da insulina no cromatograma da *Solução amostra*, corresponde àquele do padrão no cromatograma da *Solução de identificação*, obtido no *Ensaio*. Caso contrário, injetar mistura da *Solução amostra* e da *Solução de identificação*.

#### TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 80 UE/100 UI de insulina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste, conforme descrito na monografia *Injetável de insulina zinco e protamina*.

**pH (V.2.19).** 7,0 a 7,8.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** Contém, no máximo, 0,7 mg de nitrogênio/100 UI de insulina, determinado em volume de suspensão que corresponde a, no mínimo, 200 UI de insulina.

**Zinco (V.3.4.4).** De 120 a 250 mg/100 UI de insulina.

**Atividade de insulina no líquido sobrenadante.** Proceder conforme descrito na monografia *Injetável de insulina zinco e protamina*.

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).** Proceder conforme descrito na monografia *Insulina*. Contém, no máximo, 1,5%.

**Zinco no Líquido sobrenadante (V.3.4.4).** Centrifugar alíquota da suspensão injetável de insulina zinco e determinar o conteúdo de zinco no líquido sobrenadante. Contém entre 20 e 65 % da concentração de zinco em mg/ml da suspensão.

**Insulina não extraída pela solução de acetona tamponada.** Proceder conforme descrito na monografia *Suspensão de insulina zínica (composta)*. Contém, no mínimo, 90% do conteúdo de nitrogênio da Suspensão de insulina zínica.

#### ENSAIO

Proceder conforme descrito no *Ensaio para Injetável de insulina neutra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em refrigerador (2-8 °C), protegidos da luz, evitando o congelamento. Dispensar em frascos para dose múltipla. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

#### ROTULAGEM

No rótulo deve constar advertência quanto à necessidade de agitar cuidadosamente a suspensão antes do uso. Também deve especificar se a suspensão é preparada com insulina suína, bovina ou humana, produzida por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou por DNA-recombinante; a potência, em UI de insulina/ml, o prazo de validade e as condições de armazenamento.

## SUSPENSÃO DE INSULINA ZÍNCICA

(COMPOSTA)

0697.09--5

Suspensão estéril de insulina bovina, suína ou humana, em água tamponada para injetáveis, modificada pela adição de cloreto de zinco. A fase sólida da suspensão consiste de mistura, na razão aproximada, de 7 partes de insulina cristalina para 3 de amorfa. A potência, baseada na soma de insulina e desamido-insulina é, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do valor declarado, em UI de insulina/ml. Conhecida, também, como Suspensão injetável de insulina lenta e Suspensão injetável de insulina zinco.

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico da insulina no cromatograma da *Solução amostra* corresponde àquele do padrão no cromatograma da *Solução de identificação*, obtido no *Ensaio*. Caso contrário, injetar mistura da *Solução amostra* e da *Solução de identificação*.

### TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 80 UE/100 UI de insulina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste. Proceder conforme monografia *Injetável de insulina zinco e protamina*.

**pH (V.2.19).** 7,0 a 7,8.

**Nitrogênio (V.3.4.2).** Contém, no máximo, 0,7 mg de nitrogênio/100 UI de insulina, determinado em volume de suspensão correspondente a, no mínimo, 200 UI de insulina.

**Zinco (V.3.4.4).** De 120 a 250  $\mu\text{g}$ /100 UI de insulina.

**Atividade de insulina no líquido sobrenadante.** Proceder conforme descrito na monografia *Injetável de Insulina zinco e protamina*.

**Proteínas de alto peso molecular (PAPM).** Proceder como descrito na monografia *Insulina*. Contém, no máximo, 1,5%.

**Zinco no líquido sobrenadante (V.3.4.4).** Centrifugar alíquota da suspensão e determinar o conteúdo de zinco no líquido sobrenadante. Contém entre 20 e 65% da concentração de zinco em mg/ml da suspensão.

**Insulina não extraída pela solução de acetona tamponada.** *Solução de acetona tamponada:* dissolver 8,15 g de acetato de sódio e 42 g de cloreto de sódio em água, adicionar 68 ml de ácido clorídrico 0,1 M e 150 ml de acetona. Completar o volume com água para 500 ml.

**Procedimento:** centrifugar alíquota da suspensão correspondente a 1000 UI de insulina e desprezar o sobrenadante. Ressuspender o precipitado em 8,4 ml de água, adicionar, imediatamente, 16,6 ml de *Solução de acetona tamponada*, agitar vigorosamente e, no máximo, 3 minutos após esta adição, centrifugar. Desprezar o líquido sobrenadante, repetir o tratamento com água e acetona tamponada, centrifugar e desprezar o sobrenadante. Dissolver o resíduo cristalino em 5 ml de ácido clorídrico a 1% e diluir para 25 ml com água. O conteúdo de nitrogênio deve ser, no mínimo, 63% e, no máximo, 73%, em relação ao conteúdo da suspensão.

### ENSAIO

Proceder conforme descrito em *Ensaio* na monografia *Injetável de insulina neutra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em refrigerador (2-8 °C), protegidos da luz, evitando o congelamento. Dispensar em frascos para dose múltipla. Nessas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

**ROTULAGEM**

No rótulo deve constar advertência quanto à necessidade de agitar cuidadosamente a suspensão antes do uso. Também deve especificar se a sus-

pensão é preparada com insulina suína, bovina ou humana, produzida por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou por DNA-recombinante; a potência, em UI de insulina/ml, o prazo de validade e as condições de armazenamento.

## IPECACUANHA

*Ipecacuanha radix*

*Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich; *Cephaelis acuminata* Karsten - RUBIACEAE

A droga consiste nos órgãos subterrâneos de *Cephaelis ipecacuanha* e *Cephaelis acuminata* ou da mistura de ambas as espécies, contendo, no mínimo, 2% de alcalóides totais, expressos em emetina, calculados em relação à droga dessecada a 100-105 °C.

### NOMES POPULARES

Ipeca, poaia.

Ipeca do Brasil, ipeca-anelada-menor (*C. ipecacuanha*).

Ipeca de cartagena, ipeca-anelada-maior (*C. acuminata*).

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As raízes apresentam leve odor e sabor amargo, nauseante e acre. A droga pode provocar espirros e irritar mucosas.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Raiz tortuosa, simples ou raramente ramificada, medindo até 15 cm de comprimento e 6 mm de largura. Coloração variando do vermelho-tijolo escuro ao marrom escuro. Externamente, apresenta numerosos anéis rugosos separados entre si por sulcos arredondados contornando completamente a raiz. Fratura breve na casca e lascada no lenho. Superfície lisa em corte transversal, com larga casca espessa, acinzentada; parte central lenhosa pouco espessa, uniformemente densa e muito dura. Rizomas curtos, geralmente unidos à raiz, cilíndricos, de até 2 mm de diâmetro, finamente enrugados no sentido longitudinal, com parênquima medular ocupando aproximadamente 1/6 do diâmetro total.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A raiz consiste de fina camada de súber marrom com três a quatro camadas de células tabula-

res, achatadas, poliédricas, de paredes finas, e larga banda parenquimática de feloderme. O parênquima cortical é desenvolvido e constituído por tecido de células repletas de grãos de amido e de células maiores contendo ráfides de oxalato de cálcio. Células da feloderme e raios parenquimáticos repletos de grãos de amido simples ou compostos de dois a oito componentes. Grãos individuais ovados, arredondados ou grosseiramente hemisféricos, raramente com mais de 15 µm de diâmetro (*Cephaelis ipecacuanha*) ou 22 µm (*Cephaelis acuminata*). Os grãos trigêmeos mostram, muitas vezes, um componente menor e os quadrigêmeos, dois componentes menores. Células cristalíferas, cada uma com um feixe de ráfides de 30 a 80 µm de comprimento, estão presentes nos tecidos parenquimáticos. O floema é desprovido de fibras e constituído por camada de células mais estreita, em relação ao xilema. O xilema é denso, consistindo principalmente em traqueídeos estreitos, misturados com proporção menor de vasos, ambos com pontuações simples e areoladas nas paredes laterais. Rizoma apresentando, na seção transversal de um entrenó, várias camadas de casca de paredes finas. O córtex é ligeiramente colenquimatoso; periciclo com grupos de grandes esclereídeos, claramente pontuados, com pequeno anel de floema e largo anel de xilema, circundando parênquima medular composto por células com pontuações areoladas, de paredes finas.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta coloração levemente fulvo-acinzentada, com odor e sabor da droga inteira. Apresenta abundantes grãos de amido, na maior parte compostos por dois, três, quatro ou até oito elementos. Os grãos individuais são pequenos, esféricos a ovóides, apresentando, ocasionalmente, hilo arredondado ou claviforme. Ocorrem numerosos fragmentos de casca marrom-avermelhada, compostos de várias camadas de células pequenas e estreitas, de paredes finas; as células, em vista frontal, são poligonais, mais ou menos isodiamétricas e com as paredes ligeira-

mente lignificadas. Cristais aciculares (râfides) de oxalato de cálcio são encontrados dispersos ou, mais freqüentemente, em feixes, preenchendo algumas das células parenquimáticas da feloderme. Os traqueídeos e elementos de vaso são encontrados em grupos; são pequenos, lignificados, de paredes moderadamente espessas e com numerosas pontuações pequenas e areoladas. Os elementos de vaso têm placa de perfuração oval, freqüentemente indistinta, nas paredes laterais próximo a cada uma das extremidades. O parênquima do xilema é composto por células pequenas, retangulares e longitudinalmente alongadas, de paredes moderadamente espessas e lignificadas, com pontuações simples ou areoladas. Podem ocorrer células fibrosas de paredes lignificadas associadas a outros elementos do xilema, sendo elas alongadas, afiladas em direção às extremidades e tendo freqüentemente o lume dividido por dois ou três finos septos transversais. O parênquima da feloderme é abundante e preenchido com grãos de amido ou, ocasionalmente, com feixes de cristais aciculares de oxalato de cálcio. As células têm paredes finas, são ovoides ou arredondadas e com alguns espaços intercelulares. Ocorrem fragmentos maiores de parênquima, com células de paredes engrossadas e lignificadas, com pequenas pontuações simples, pertencentes ao parênquima medular do rizoma. Observam-se, também, esclereídeos, isolados ou em pequenos grupos, grandes, retangulares, com paredes desigualmente engrossadas, com pontuações grandes, bastante evidentes e numerosas. *Cephaelis ipecacuanha* pode ser distinguida de *C. acuminata* pelo tamanho dos grãos de amido: em *C. ipecacuanha* estes raramente excedem 15 µm em diâmetro, enquanto que em *C. acuminata* atingem, freqüentemente, diâmetro de 22 µm.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol-hidróxido de amônio (93:6,5:0,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, sobre a cromatoplaça 10 µl da *solução amostra* e da *solução de referência*.

*Solução amostra*: em pequeno tubo de ensaio, juntar a 0,1 g da droga pulverizada, uma gota de hidróxido de amônio e 5 ml de clorofórmio, agitando vigorosamente. Deixar repousar por 30 minutos e filtrar.

*Solução de referência*: dissolver 5 mg de dicloridrato de emetina e 6 mg de dicloridrato de cefelina em 20 ml de metanol. Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar a mistura de solventes evaporar ao ar. Observam-se, sob luz ultravioleta (365 nm), manchas azuis fluorescentes, correspondentes à emetina e à cefelina. Nebulizar a cromatoplaça com solução clorofórmica de iodo a 0,5% (p/V) e aquecer a 60 °C por 10 min. As manchas correspondentes à emetina e à cefelina apresentam-se, sob luz visível, com coloração amarela e parda, respectivamente. Quando o cromatograma é observado sob luz ultravioleta (365 nm) a emetina e a cefelina apresentam-se como manchas amarela intensa e azul fluorescente, respectivamente. O reagente de Dragendorff SR identifica os principais alcalóides (emetina e cefelina) como manchas castanho-avermelhado, sob luz visível. Os alcalóides em menor quantidade, presentes na amostra, são parcialmente revelados.

## ENSAIOS DE PUREZA

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 6%.

Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5). No máximo 3%.

Materiais estranhos (V.4.2.2). No máximo 2%.

## DOSEAMENTO

**Alcalóides não-fenólicos.** Pesar exatamente cerca de 1g da droga dessecada (100-105 °C), finamente pulverizada (250 µm) e transferi-la para erlenmeyer de 100 ml, previamente seco e tarado. Adicionar 20 ml de éter etílico e agitar por 5 minutos. Adicionar 5 ml de hidróxido de amônio a 25% SR, agitar por uma hora e completar, se necessário, o volume original com éter etílico. Filtrar sobre chumaço de algodão. Repetir a operação até reação de Mayer negativa. Reunir os filtrados e transferir alíquota de 10 ml para funil de separação. Extrair com alíquotas de 5 ml de hidróxido de sódio M até reação negativa com reagente de Mayer. Reunir os extratos alcalinos, transferir para outro funil de separação e agitar com 15 ml de éter etílico. Transferir a solução alcalina para balão volumétrico de 100 ml e reservar para o doseamento de *alcalóides fenólicos*. Reunir a solução etérea inicial à solução etérea da

última extração, evaporar, sob temperatura de 50-60 °C. Dissolver o resíduo, isento de odor de éter, em 2 ml de etanol. Acidificar com 5 ml de ácido clorídrico 0,5 M, transferir para balão volumétrico e completar com água destilada até 100 ml. Retirar desta solução alíquota de 5 ml e adicionar 5 ml de solução tampão de acetato de sódio e 2 ml de solução aquosa de iodo 0,1 M. Aquecer em banho-maria durante 15 minutos, resfriar e adicionar 3 ml de solução aquosa de tiosulfato de sódio 0,1 M e 10 ml de etanol. Medir a absorvância desta solução em cubeta de 1 cm a 437 nm, comparando com mistura de 5 ml da *solução amostra*, retirada antes da adição do tampão e reagentes subsequentes, com 10 ml de água e 10 ml de etanol. Para *solução de referência*, dissolver 0,05 g de cloridrato de emetina anidro em 100 ml de água destilada. Retirar 1 ml desta solução, adicionar 4 ml de água destilada e tratar de maneira idêntica à *solução amostra*, com tampão e reagentes subsequentes. Medir a absorvância em comparação com água destilada. Calcular o teor em alcalóides não fenólicos, expressos em emetina, utilizando a expressão:  $A_1 \times 173,6 / T_1 (100 - a) A_2$

= % de alcalóides não-fenólicos em emetina, em que  $A_1$  = absorvância da solução amostra;  $A_2$  = absorvância da amostra comparativa;  $a$  = perda por secagem da droga em % de massa e  $T_1$  = tomada de ensaio da droga, se diferente de 1 g.

**Alcalóides fenólicos.** Adicionar à solução alcalina armazenada no ensaio anterior, 15 ml de ácido clorídrico M e completar o volume para 100 ml. Com 5 ml desta solução, proceder aos mesmos ensaios utilizados para preparação da *solução amostra* anterior. Para calcular a porcentagem de alcalóides fenólicos, expressos em emetina, empregar a mesma expressão anterior, substituindo o valor  $A_1$  anterior pelo obtido no presente ensaio.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de Dragendorff SR

*Preparação - Solução A:* dissolver 17 g de subnitrito de bismuto e 200 g de ácido tartárico em 800 ml de água; *Solução B:* dissolver 160 g de iodeto de potássio em 400 ml de água; *Solução estoque:* solução A + solução B; *Solução para nebulização:* 50 ml de solução estoque + 500 ml de água + 100 g de ácido tartárico.

### Reagente de Mayer SR

*Preparação -* Dissolver 1,35 g de cloreto de mercúrio em 60 ml de água e, separadamente, 7 g de iodeto de potássio em 20 ml de água. Misturar as duas soluções, agitar, filtrar e completar a 100 ml com água.

### Tampão acetato de sódio

*Preparação -* Dissolver 40 g de acetato de sódio em água e completar o volume para 100 ml. Adicionar 1,8 ml de ácido acético e filtrar.

## JABORANDI

*Jaborandi folia*

*Pilocarpus microphyllus* Stapf. - RUTACEAE

A droga é constituída pelas folhas ou folíolos secos, contendo, no mínimo, 0,4% de alcalóides totais, dos quais a maior parte deve corresponder à pilocarpina.

### NOMES POPULARES

Jaborandi do Maranhão, arruda, arruda-do-mato.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga triturada apresenta leve odor aromático e sabor amargo, um pouco acre. Estimula a salivação.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas imparipinadas, com quatro a cinco pares de folíolos que, geralmente, são separados da raque na droga comercial. Os folíolos são ovais a lanceolados, com 2-5 cm de comprimento por 1,5-2,5 cm de largura, subsésseis, exceto o terminal, que é curtamente peciolado, profundamente emarginados no ápice e constricto na base, que é ligeiramente assimétrica. A nervura mediana é bastante saliente nas duas faces. A coloração é verde-amarelada a cinza-esverdeado claro.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A nervura mediana é mais proeminente na face adaxial. O feixe vascular é irregularmente arredondado, contornado por anel descontínuo de fibras esclerenquimáticas. A epiderme apresenta células poligonais com cutícula espessada e estriada. Nas células da epiderme podem ocorrer cristais esféricos de hesperidina, com algumas células contendo pigmentos marrons. Os estômatos são paracíticos ou anomocíticos de quatro a seis células e ocorrem apenas na epiderme abaxial. Encontram-se raramente tricomas tectores, unicelulares, ligeiramente verrucosos; os tricomas glandulares também são raros, com célula apical globosa, pluricelular. O parênquima paliçádico é formado

por camada de células curtas, com algumas drusas de oxalato de cálcio. Observa-se parênquima esponjoso frouxo, formado por 10 a 15 camadas de células, apresentando numerosas drusas de oxalato de cálcio e células com pigmentos marrons. Glândulas esquizolisígenas ocorrem nos parênquimas, principalmente próximo à epiderme adaxial.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

Aparecem fragmentos da epiderme adaxial compostos de células subretangulares a poligonais, com paredes retas, moderadamente engrossadas, as quais podem mostrar ligeiro torulamento; muitas das células contêm pigmento marrom, estrias epicuticulares bem marcadas, ausência de estômatos. As células paliçádicas subjacentes são pequenas, têm paredes finas, são irregularmente arrançadas e algo indistintas. As células da epiderme abaxial são similares às da adaxial, mas ligeiramente mais alongadas; as paredes são igualmente engrossadas e toruladas; estrias epicuticulares ocorrem, mas são menos marcadas; os estômatos, anomocíticos, são bem numerosos, grandes, quase circulares, e cada um é circundado por quatro a seis células adjacentes pequenas, tangencialmente alongadas. Fragmentos da epiderme sobre as nervuras maiores, observadas em vista frontal, apresentam células distintamente alongadas e apenas ligeiramente estriadas, usualmente com pigmento marrom. Os tricomas unicelulares cônicos apresentam lume estreito, paredes espessas e ligeiramente verrucosas. Encontram-se agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio, bastante abundantes, esparsos, também no parênquima esponjoso, especialmente nas células próximas aos vasos; poucos cristais menores podem ser encontrados nas células paliçádicas. Fragmentos em seção transversal mostram espessa cutícula em ambas as epidermes e parênquima paliçádico composto por única camada de células que podem conter agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio. O parênquima esponjoso é composto de células de paredes finas, com grandes espaços intercelulares, em geral, densamente pigmentadas. As fibras esclerenquimáticas apresentam paredes espessas, com poucas pontuações e frequentemente com pigmento marrom.

## IDENTIFICAÇÃO

A. *Imidazóis*. Umedecer cerca de 1 g da droga pulverizada com algumas gotas de hidróxido de amônio 6 M e adicionar 5 ml de clorofórmio. Agitar durante 15 minutos e filtrar para tubo de ensaio. Evaporar o solvente em banho-maria e dissolver o resíduo em pequeno volume de água destilada. Adicionar uma gota de ácido sulfúrico 10% (V/V), 1 ml de peróxido de hidrogênio a 3% SR, 1 ml de clorofórmio e um cristal de dicromato de potássio. Agitar energeticamente durante 2 minutos. Desenvolve-se coloração violeta-azulada na fração clorofórmica, caracterizando a presença de núcleo imidazólico ou glicosídico.

B. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura diclorometano-metanol-hidróxido de amônio (85:14:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, na cromatoplaça 2 µl da *solução amostra* e da *solução referência*.

*Solução amostra*: deixar em contato 5 g da amostra com 70 ml de clorofórmio por 5 minutos, com agitação ocasional. Adicionar 5 ml de solução de hidróxido de amônio a 10% (V/V) e agitar mecanicamente por 30 minutos. Filtrar. Lavar novamente o resíduo com 10 ml de clorofórmio. Filtrar e reunir as soluções. Transferir para funil de separação e extrair três vezes com 25 ml de solução de ácido sulfúrico a 5% (p/V). Reunir as fases aquosas e adicionar hidróxido de amônio a 25% (V/V) até pH 7,2. Extrair novamente com clorofórmio. Dessecar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar em banho-maria até obtenção de resíduo. Retomar com 0,5 ml de clorofórmio.

*Solução de referência*: dissolver 10 mg de cloridrato de pilocarpina em metanol e completar o volume para 2 ml.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 15 cm. Remover a cromatoplaça, secar em estufa a 100-105 °C por 10 minutos, deixar esfriar. Nebulizar com reagente de Dragendorff SR e, em seguida, com solução de nitrito de sódio a 5% (p/V). A mancha no cromatograma, correspondente à pilocarpina, apresenta-se com coloração castanho-avermelhada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação** (V.2.9). No máximo 10%.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). No máximo 10%.

**Materiais estranhos** (V.4.2.2). No máximo 5% de talos e outras matérias estranhas.

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 5 g de folhas pulverizadas e transferi-las para erlenmeyer com rolha esmerilhada. Adicionar 70 ml de clorofórmio e deixar em contato por 5 minutos, com agitação ocasional. Adicionar 5 ml de solução de hidróxido de amônio a 10% (V/V) e agitar mecanicamente por 30 minutos. Filtrar sobre chumaço de algodão, previamente umedecido com clorofórmio, para funil de separação de 250 ml, contendo 25 ml da solução de ácido sulfúrico a 5% (V/V). Lavar o resíduo e o funil com 10 ml de clorofórmio, recolhendo o clorofórmio de lavagem no funil de separação. Extrair imediatamente a camada clorofórmica e reservar a camada aquosa ácida.

Transferir o resíduo de filtração, juntamente com a mecha de algodão utilizada, para erlenmeyer e extrair novamente com porções sucessivas de 60 ml de clorofórmio até teste negativo com Reagente de Mayer SR. Geralmente, duas extrações são suficientes para esgotar a droga. Recolher os extratos clorofórmicos no funil de separação contendo 25 ml de ácido sulfúrico a 5% (V/V) e extrair imediatamente. Reunir os extratos aquosos ácidos em funil de separação, adicionar 25 ml de clorofórmio e ajustar o pH a 7,2 com solução de hidróxido de amônio a 10% (V/V). Agitar e transferir a camada clorofórmica para outro funil de separação. Ajustar, se necessário, o pH da fase aquosa para 7,2, com solução de hidróxido de amônio a 10% (V/V). Extrair com 25 ml de clorofórmio. Ajustar o pH a 9,0 com hidróxido de amônio a 10% (V/V) e extrair com 25 ml de clorofórmio. Repetir a operação, ajustando o pH a 9,0, se necessário, até teste negativo para alcalóides com Reagente de Mayer SR. Reunir todos os extratos clorofórmicos, lavar uma vez com 10 ml de água, transferir para balão e evaporar sob vácuo, em banho-maria, até quase seca. Adicionar 15 ml da solução de ácido sulfúrico 0,025 M SV e evaporar o restante do clorofórmio. Esfriar, adicionar 5 gotas de vermelho de metila SI e duas gotas de cloreto de metilitionínio SI. Titular com hidróxido de sódio 0,05 M SV. Cada ml de ácido sulfúrico 0,025 M SV corresponde a 0,010413 g de alcalóides totais, expressos em pilocarpina.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Reagente de Dragendorff SR**

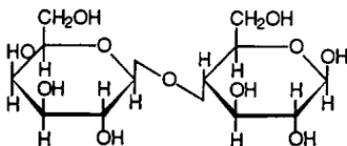
*Preparação - Solução A:* dissolver 17 g de subnitrito de bismuto e 200 g de ácido tartárico em 800 ml de água;  
*Solução B:* dissolver 160 g de iodeto de potássio em 400 ml de água; *Solução estoque:* solução A + solução B;  
*Solução para nebulização:* 50 ml de solução estoque + 500 ml de água + 100 g de ácido tartárico.

**Reagente de Mayer SR**

*Preparação -* Dissolver 1,35 g de cloreto de mercúrio em 60 ml de água e, separadamente, 7 g de iodeto de potássio em 20 ml de água. Misturar as duas soluções, agitar, filtrar e completar a 100 ml com água.

## LACTOSE

Lactosum

 $C_{12}H_{22}O_{11}$  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ 4-O- $\beta$ -D-galactopiranosil-D-glicose

342,30

360,31

156801-9

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais brancos ou aglomerados cristalinos, esbranquiçados, ou pó cristalino branco. Sabor fracamente adocicado. Estável ao ar mas absorve rapidamente odores ambientais.

**Solubilidade.** 1 g dissolve em 5 ml de água fria; em cerca de 2,6 ml de água fervente; praticamente insolúvel em etanol 96%. Insolúvel em éter e em clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 g em 80 ml de água quente (50 °C) e esfriar. Adicionar 0,2 ml de amônia 6 M, deixar em repouso 30 minutos e diluir para 100 ml com água. O poder rotatório específico da solução é +54,4° a +55,9°, calculado em relação à substância anidra (V.2.8).

B. Pela ação do calor funde, intumescce e queima, despreendendo odor de açúcar queimado e deixando resíduo volumoso de carvão.

C. A 5 ml da solução a 1% (p/V), adicionar 2 ml de hidróxido de sódio SR e 3 gotas de sulfato cúprico SR: a solução torna-se azul e límpida. Aquecer à fervura. Forma-se precipitado vermelho abundante.

D. Aquecer 5 ml de solução a 5% (p/V), com 5 ml de amônia em banho-maria a 80 °C durante 10 minutos. Desenvolve-se cor vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cromatografia em camada delgada** (V.2.17.1). Usar sílica-gel G como suporte e mistura de 1,2-dicloroetano-ácido acético glacial-metanol-água (50:25:15:10) como fase móvel. Aplicar separadamente sobre placa cromatográfica 2  $\mu$ l de cada uma de três soluções em metanol/água (60%) contendo (1) 0,05% (p/V) da amostra; (2) 0,05% (p/V) de lactose padrão e (3) 0,05% (p/V) de frutose, glicose, lactose e sacarose, todos padrões. Secar os pontos de aplicação completamente antes de desenvolver o cromatograma. Deixar a frente da fase móvel migrar até cerca de 15 cm acima da linha de aplicação. Após remoção da placa, secar em corrente de ar quente e aspergir solução a 0,5% (p/V) de timol em ácido sulfúrico etanólico (5%) e aquecer a 120 °C por 10 minutos. A mancha principal no cromatograma obtida com a solução (1) deve ser similar em posição, cor e tamanho à mancha obtida com a solução (2). O teste é válido apenas quando forem visíveis quatro manchas separadas obtidas com a aplicação da solução (3).

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g em 10 ml de água fervente. A solução deverá ser límpida, praticamente incolor e inodora.

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,5 determinado em solução a 10% (p/V).

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 6 g de lactose em 25 ml de água livre de dióxido de carbono por fervura, resfriar e adicionar 0,3 ml de fe-

nolfaleína SI. A solução deve permanecer incolor e exigir não mais que 0,4 ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV para formar cor rósea permanente.

**Água.** (V.2.20.1). Determinar pelo método volumétrico. No máximo 5,5%, se for monoidratada e 1% se for anidra.

**Cinzas Sulfatadas** (V.2.10). A 1 g adicionar 1 ml de ácido sulfúrico R, evaporar por aquecimento em banho-maria. Incinerar até peso constante. Não mais que 0,1%.

#### IMPUREZAS

**Metais pesados.** Dissolver 4 g em 20 ml de água quente, adicionar 1 ml de ácido clorídrico 0,1 M e completar com água para 25 ml (V.3.2.3). No máximo 5 ppm (0,0005%).

**Resíduos de substâncias solúveis em etanol.** Adicionar 5 g a 20 ml de etanol e agitar durante 5 minutos. Filtrar e evaporar 10 ml do filtrado à secura e dessecar o resíduo a 100 °C, durante 10 minutos. O resíduo deverá pesar, no máximo, 20 mg.

**Proteínas e impurezas que absorvem no ultravioleta** (V.2.14). Preparar solução a 1% em água e proceder à leitura em espectrofotômetro, entre 210 e 300 nm, em cubetas de quartzo de 1 cm, contra água. A absorção não deve ser maior que 0,25 entre 210 a 220 nm e não mais que 0,07 entre 270 a 300 nm.

#### TESTES MICROBIOLÓGICOS

Proceder à contagem de bactérias aeróbicas totais. Não deve exceder 100 UFC/g. A contagem de fungos e leveduras não deve ultrapassar 50 UFC/g. Germes patogênicos devem estar ausentes (V.5.1.7).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. O rótulo deve indicar se é anidra ou hidratada e se é obtida por secagem por atomização.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico (diluente).

## LANOLINA ANIDRA

*Adeps lanae anhydricus*

5781.01-9

Lanolina anidra é mistura purificada, obtida de lã de ovelha, *Ovis aries* Linné (Fam. *Bovidae*), de ácidos graxos esterificados e de álcoois livres, entre os quais: álcool cetílico, colesterol, diidrocolesterol, lanosterol, diidrolanosterol,  $\gamma$ -lanosterol e agnosterol. A proporção de ácidos graxos totais é de cerca de 60%. Pode conter, no máximo, 0,02% de butil-hidroxitolueno como antioxidante.

**Alcalinidade.** Dissolver 2 g da substância em 10 ml de éter etílico e adicionar 2 gotas de fenolftaleína 1%: a solução não deve corar de vermelho.

**Índice de iodo (V.3.3.10).** 18 a 36, determinada em amostra de 0,78 a 0,82 g.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Massa untuosa de cor amarelada a parda, com leve odor característico, não desagradável ou rançoso.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, porém absorve sem separação aproximadamente o dobro de seu peso de água. Pouco solúvel em etanol a frio mas solúvel a quente. Facilmente solúvel em éter e clorofórmio.

### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (V.2.2):** 38-44 °C, determinada na amostra previamente resfriada entre 8 °C e 10 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Introduzir em tubo de ensaio 5 ml de solução a 2% em clorofórmio e juntar 2 ml de anidrido acético e 5 gotas de ácido sulfúrico, agitando após a adição de cada gota. Observar o aparecimento de coloração verde-esmeralda (colesterol) e fluorescência verde intensa (lanosterol).

**B.** Sobrepor cuidadosamente 1 ml de solução a 2% da lanolina em clorofórmio a 2 ml de ácido sulfúrico. Observar aparecimento de coloração vermelho-parda na zona de contato e fluorescência verde na camada sulfúrica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Os ácidos livres presentes em 10 g necessitam de, no máximo, 2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M para neutralização.

### IMPUREZAS

**Substâncias solúveis em água.** Aquecer, em banho-maria, 10 g com 50 ml de água, sob agitação constante, até que a lanolina se funda. A gordura separa após o resfriamento. A camada aquosa não deve apresentar turvação ou aspecto leitoso. Conservar a camada aquosa.

**Substâncias oxidáveis solúveis em água.** A 10 ml da solução obtida no ensaio *Substâncias solúveis em água*, adicionar 50  $\mu$ l de solução de permanganato de potássio 0,10 M. Não deve ocorrer descoloração dentro de 10 minutos.

**Vaselina.** Ferver 0,5 g em 40 ml de etanol desidratado. A solução deve ser límpida ou, no máximo, ligeiramente opalescente.

**Cloreto.** Ferver 20 ml de etanol com 1 g da substância sob refluxo. Esfriar, adicionar 1 ml de ácido nítrico 2 M, filtrar e adicionar 5 gotas de solução de nitrato de prata 1:50 em etanol. A turbidez eventualmente produzida não deve exceder àquela produzida pelo branco, ao qual tenha sido adicionado 0,5 ml de ácido clorídrico 0,02 M (0,035%).

**Amônia.** A 10 ml da solução obtida no teste *Substâncias solúveis em água*, adicionar 1 ml da solução de hidróxido de sódio M e ferver. Os vapores despreendidos não devem tornar vermelho o papel de tornassol umedecido.

**Água.** Dissolver 25 g em 75 ml de mistura de solventes contendo 3 partes de clorofórmio e 2 partes de metanol. Completar o volume de 100 ml. Determinar o conteúdo de água em alíquota de 10 ml pelo método volumétrico (V.2.20.1).

Fazer branco nas mesmas condições, com 10 ml da mistura de solventes e corrigir os resultados, se necessário. Deve conter, no máximo, 0,5% de água.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Aquecer 1 g a 100-105 °C durante 1 hora. Perde, no máximo, 0,5% do seu peso.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo 0,1%.

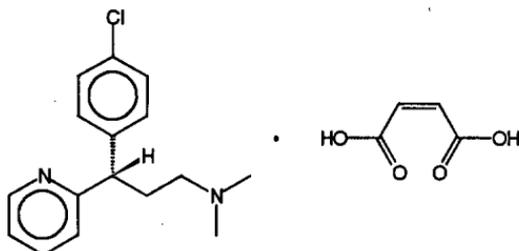
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura ambiente.

#### CATEGORIA

Base oleosa para pomadas.

**MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA**  
*Dexchlorphenirami maleas*



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

390,9

0304.07-7

Maleato de (+)-2-*p*-cloro-2-[ $\alpha$ -(2-dimetilaminoetil)]benzilpiridina.

O maleato de dexclorfeniramina, dessecado a 65 °C, por quatro horas, contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 100,5 % de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, álcool e em clorofórmio; pouco solúvel em éter e benzeno.

#### Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde a 110-115 °C.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** dissolver 0,5 g de maleato de dexclorfeniramina em *N,N*-dimetilformamida SR e completar para 10 ml com o mesmo solvente. O poder rotatório específico está entre +39,5° e +43°, calculado em relação à base dessecada.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio corresponde em posição e intensidade relativa dos

picos ao espectro obtido com maleato de dexclorfeniramina padrão.

B. Dissolver 20 mg de maleato de dexclorfeniramina em 100 ml de água e diluir 10 ml para 100 ml com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) exibe os máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de maleato de dexclorfeniramina padrão.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (V.2.19).** 4,0 a 5,0. Dissolver 1 g da amostra em água destilada isenta de dióxido de carbono e completar para 100 ml com o mesmo solvente.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Não mais que 0,5 % determinado em 1 g por secagem em estufa a 65 °C, durante quatro horas.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,2%, determinado em 1 g.

#### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,4 g, exatamente pesados, de maleato de dexclorfeniramina, previamente

dessecados a 65 °C, em 50 ml de ácido acético glacial. Usando 0,1 ml de cloreto de metilrosanilínio SI, proceder como descrito na *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5), com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de azul para verde. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 19,54 mg de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4N_4$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Anti-histamínico.

**COMPRIMIDOS DE MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA**

Os comprimidos de maleato de dexclorfeniramina contêm, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de maleato de dexclorfeniramina.

**Uniformidade de conteúdo (V.1.1).** Cumpre o teste.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. Suspender quantidade de pó dos comprimidos, equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina, em 100 ml de ácido clorídrico 1:120 filtrar e diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) exibe os máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que solução similar de maleato de dexclorfeniramina padrão preparada nas mesmas condições.

**CARACTERÍSTICAS**

**Desintegração (V.1.4.1).** Até 15 minutos em água a 37 °C.

**Dureza (V.1.3.1).** Entre 4,5 e 5,5 kgf/cm<sup>2</sup>.

**Friabilidade (V.1.3.2).** No máximo 1%.

**Água (V.2.20.1).** Não mais que 1%, determinado pelo método volumétrico.

**DOSEAMENTO**

Determinar o peso médio de vinte comprimidos e triturar a pó fino. Pesar quantidade de pó equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 80 ml de ácido clorídrico 1:120, agitar a mistura por dez minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar, desprezando as primeiras porções do filtrado. Diluir 10 ml do filtrado para 100 ml com o mesmo ácido. Preparar da mesma forma solução contendo 20 mg de maleato de dexclorfeniramina padrão. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das duas soluções no pico máximo, em cerca de 254 nm, usando ácido clorídrico 1:120 como branco. Calcular o teor de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub> pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções amostra e padrão.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

**SOLUÇÃO INJETÁVEL DE MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA**

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de maleato de dexclorfeniramina.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. Diluir o equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina, solução injetável, para 100 ml de ácido clorídrico 1:120; diluir 10 ml para 100 ml com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) exibe os máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que solução similar de maleato de dexclorfeniramina padrão, preparado nas mesmas condições.

**CARACTERÍSTICAS**

Volume médio (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 4,0 a 5,0.

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

Medir o volume de solução injetável, equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina, e diluir para 100 ml com ácido clorídrico 1:120. Diluir 10 ml para 100 ml com o mesmo solvente. Preparar solução de modo análogo utilizando 20 mg de maleato de dexclorfeniramina padrão. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das duas soluções no pico máximo, em cerca de 254 nm, usando ácido clorídrico 1:120 como branco. Calcular o teor de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_6N_4$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções amostra e padrão.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em ampola de vidro tipo I, protegida da luz.

## SOLUÇÃO ORAL DE MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de maleato de dexclorfeniramina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com maleato de dexclorfeniramina padrão.

B. 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 exibe os máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que uma solução similar de maleato de dexclorfeniramina padrão, preparada nas mesmas condições.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 4,0 a 5,0.

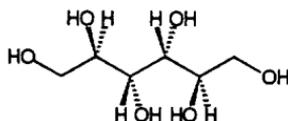
### DOSEAMENTO

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 (1:120), completando o volume para 200 ml com o mesmo solvente. Pesar 40 mg de maleato de dexclorfeniramina padrão, 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 1,0 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 (1:120). 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  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_8H_8N_4$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados protegidos da luz.

**MANITOL**  
*Mannitolum*

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

182,17

1335.01-4

**D-manitol**

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 101,5% de C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, calculado em relação à substância seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, inodoro, de sabor doce. A solução de 5 g em 50 ml de água é límpida e incolor.

**Solubilidade.** Solúvel em água (1:6), pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 165-170 °C (pré-quecimento do capilar a 150°C).

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +137° a +145°.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A. Por cromatografia em camada delgada (V.2.17.1),** utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de propanol-acetato de etila-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 manitol padrão em água e completar o volume para 10 ml.

**Solução (3):** dissolver 0,1 g de sorbitol padrão e 0,1 g de manitol padrão em água e completar o volume para 10 ml.

Aplicar, separadamente, 2 µl das soluções (1), (2) e (3) 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%. Secar a placa ao ar por 15 minutos e nebulizar com solução a 2% de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetilani-lina em mistura de 20 volumes de ácido acético glacial e 80 volumes de acetona. A mancha principal, obtida no cromatograma da solução (1) é similar, em posição, cor e tamanho, à mancha obtida no cromatograma da solução (2). O teste é válido se o cromatograma da solução (3) mostrar duas manchas separadas entre si.

**B. Poder rotatório específico (V.2.8).** Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 100 ml e dissolver com 40 ml de solução (1:10) de molibdato de amônio SR. Adicionar 20 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Completar o volume com água, homogeneizar e ler o desvio no polarímetro a 20 °C. Deve estar entre + 137° e +145°.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez.** Dissolver 5 g da amostra em 50 ml de água desionizada, isenta de dióxido de carbono, adicionar 3 gotas de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até coloração rósea: devem ser gastos, no máximo, 0,3 ml para a neutralização.

**IMPUREZAS**

**Água.** Não mais que 0,3%, determinada pelo método volumétrico (V.2.20.1).

**Açúcares redutores.** Transferir 0,2 g para tubo de ensaio e adicionar 5 ml de citrato cúprico alcalino SR. Aquecer em banho-maria durante 5 minutos. Deve-se formar apenas discreto precipitado avermelhado.

**Arsênio (V.3.2.5).** Deve satisfazer o *Ensaio-limite para arsênio* (máximo de 1 ppm ou 0,0001%).

**Cloreto (V.3.2.1).** 2 g atendem o *Ensaio-limite para cloretos*, correspondendo a 0,20 ml de ácido clorídrico 0,02 M (máximo de 70 ppm ou 0,007%).

**Níquel.** Deve satisfazer o *Ensaio-limite para níquel* (máximo de 1 ppm ou 0,0001%).

**Metais pesados (V.3.2.3).** Deve satisfazer o *Ensaio-limite para metais pesados* (máximo de 10 ppm ou 0,001%).

**Sulfato (V.3.2.2).** 2 g da substância atendem o *Ensaio-limite para sulfatos*, correspondendo a 0,2 ml de ácido sulfúrico 0,01 M (máximo de 100 ppm ou 0,01%).

**DOSEAMENTO**

A. Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 500 ml, dissolver com água e completar o volume. Transferir 10 ml para frasco tipo iodo de 250 ml e adicionar 50 ml do reagente preparado como segue: 40 ml de ácido sulfúrico (1:20) com 60 ml de solução 1:1000 de periodato de potássio acidificada com 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Colocar o frasco em banho de vapor durante 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente e adicionar 1 g de iodeto de potássio. Tampar imediatamente,

misturar e deixar o frasco em repouso por 15 minutos, protegidos da luz. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV até coloração amarelada. Juntar 3 ml de indicador de amido SI e continuar a titulação até viragem do azul para incolor. Fazer doseamento em branco, usando 10 ml de água em lugar da amostra diluída. Cada ml da diferença em volume de tiosulfato de sódio 0,01 M consumido equivale a 0,3643 mg de  $C_6H_{14}O_6$ .

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Seguir o método descrito em *Doseamento* na monografia *Sorbitol*, porém adotando como padrão manitol, substância química de referência.

**LIMITE MICROBIANO**

O manitol deve cumprir o teste de ausência das espécies *Salmonella sp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (V.5.17).

**Pirrogênicos.** O manitol destinado a soluções parenterais de grande volume deve cumprir o teste de pirrogênicos (V.5.1.2). Empregam-se 10 ml de solução a 50 mg/ml por kg de peso de coelho, por via intravenosa.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, mantidos a temperatura ambiente, protegidos da umidade.

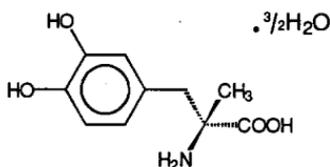
**CLASSE TERAPÊUTICA**

Diurético.

**CATEGORIA**

Excipiente farmacotécnico.

## METILDOPA

*Methyldopum* $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot \frac{3}{2} H_2O$ 

238,24

0817.01-5

 $C_{10}H_{13}NO_4$  (anidro)

211,22

3-hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 101% de  $C_{10}H_{13}NO_4$  calculado em relação à substância seca.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou branco amarelado ou cristais incolores ou quase incolores.

**Solubilidade.** Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em solventes orgânicos.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 125-128 °C.

**B.** Dissolver cerca de 0,002 g em 2 ml de água e adicionar 0,2 ml da solução de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração verde que passa a violeta-azulada pela adição de 0,1 g de hexametilenotetramina.

**C.** Dissolver cerca de 0,005 g na mistura de 5 ml de ácido clorídrico *M* e 5 ml de água. Adicionar 0,1 ml da solução de nitrito de sódio contendo 10% (p/V) de molibdato de amônio. Desenvolve-se coloração amarela que passa a castanho-avermelhada pela adição de solução concentrada de hidróxido de sódio SR.

**D.** Adicionar 1 ml de água, 1 ml de piridina e cerca de 0,005 g de cloreto de nitrobenzoila a cerca de 0,005 g de amostra. Aquecer até a ebulição. Adicionar, com agitação, 0,2 ml de carbonato de sódio SR. Desenvolve-se coloração laranja ou âmbar.

## IDENTIFICAÇÃO

O ensaio **A** pode ser omitido se os ensaios **B**, **C** e **D** forem executados. Os ensaios **B**, **C** e **D** podem ser omitidos se o ensaio **A** for executado.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-3) de amostra dispersa em óleo mineral exibe máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda que a preparação idêntica obtida com metildopa padrão.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Poder rotatório específico** (V.2.8). Entre -25° e -28°, calculado em relação à metildopa anidra. Determinar em solução contendo 440 mg em 10 ml. Utilizar como solvente solução de 2 partes de cloreto de alumínio em 3 partes de água (p/V), tratada com carvão ativo, filtrada e de pH 1,5, ajustado com solução de hidróxido de sódio a 1% (p/V).

**Acidez.** Dissolver, aquecendo levemente, 1 g em água isenta de dióxido de carbono, adicionar uma gota de vermelho de metila SI e titular com solução de hidróxido de sódio 0,1 M SV até viragem do indicador. Não deve consumir mais que 0,5 ml de solução titulante.

#### IMPUREZAS

**Metoximetildopa.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando celulose cromatográfica, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de *n*-butanol-ácido acético glacial-água (65:15:25) como fase móvel. Preparar as seguintes soluções por ocasião do uso:

**Solução amostra:** dissolver 0,1 g em metanol, completando o volume para 10 ml.

**Solução padrão:** dissolver 5 mg de metoximetildopa padrão em metanol completando o volume para 50 ml.

**Solução visualizadora (1):** dissolver 0,3 g de *p*-nitroanilina em 100 ml de ácido clorídrico 10 M (*Solução A*). Dissolver 2,5 g de nitrito de sódio em 50 ml de água (*Solução B*). Misturar 90 ml da *solução A* e 10 ml da *solução B* no momento do uso.

**Solução visualizadora (2):** dissolver 25 g de carbonato de sódio em 100 ml de água. Deixando a fase móvel percorrer toda a extensão da placa.

Efetuar pré-lavagem da placa com a fase móvel, colocando-a na câmara cromatográfica e deixando o solvente atingir seu topo. Secar ao ar. Aplicar 20 µl da *solução de amostra* e 10 µl da *solução padrão* na forma de manchas circulares de diâmetro não superior a 0,5 cm. Desenvolver o cromatograma por 10 cm, retirar a cromatoplaça da câmara e secar em corrente de ar até desaparecimento do odor de ácido acético. Colocar a placa na vertical e nebulizar com *solução visualizadora (1)*. Colocar a placa na horizontal e secar

em corrente de ar até que o odor de ácido clorídrico não seja mais perceptível. Colocar a placa na posição vertical e nebulizar com *solução visualizadora (2)*. A mancha principal de metildopa é preta sobre fundo rosa pálido ou laranja, com *Rf* de cerca de 0,5. A mancha de metoximetildopa é escura e possui *Rf* de cerca de 0,65. A área e intensidade da mancha de metoximetildopa na *solução de amostra* não devem ser maiores que as observadas na *solução padrão* (0,5 %).

**Metais pesados** (V.3.2.3-método II). No máximo, 0,001%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo, 0,1%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). No mínimo 10% e no máximo 13%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver com aquecimento, exatamente, cerca de 0,2 g de metildopa exatamente pesados em 25 ml de ácido acético glacial. Esfriar até a temperatura ambiente, adicionar 0,1 ml de cloreto de metilrosanilínio SI e 50 ml de acetonitrila. Titular em *meio não-aquoso* (V.3.4.5) com ácido perclórico 0,1 M SV até o aparecimento da coloração azul. Efetuar ensaio em branco e as correções. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 21,12 mg de  $C_{10}H_{13}NO_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

## COMPRIMIDOS DE METILDOPA

Contêm, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de metildopa.

*Tolerância:* no mínimo 80% da quantidade de  $C_{10}H_{13}NO_4$  declarada no rótulo devem dissolver-se em 20 minutos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar cerca de 10 mg de comprimidos finamente pulverizados e adicionar 3 gotas da solução (1:250 (p/V) de hidrato de tricetoidrindeno em ácido sulfúrico. Após 10 a 15 minutos desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar 3 gotas de água. A coloração muda para castanho-amarelada pálida.

B. Pesar cerca de 10 mg de comprimidos finamente pulverizados e adicionar 2 ml de ácido sulfúrico 0,05 M e 2 ml da solução de tartarato ferroso preparada como indicado no *Doseamento*. Em seguida, adicionar 0,25 ml de hidróxido de amônio 6 M e misturar. Desenvolve-se imediatamente coloração violeta escura.

### CARACTERÍSTICAS

**Testes de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de conteúdo** (V.1.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio líquido:* 900 ml de ácido clorídrico 0,1 M.

*Aparelho:* cesta, 50 rpm.

*Tempo:* 20 minutos.

*Procedimento:* Determinar a quantidade de metildopa dissolvida na porção filtrada da solução em exame, diluída com meio líquido, no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 280 nm. Se necessário, comparar com a solução do padrão em meio líquido, de concentração conhecida.

### DOSEAMENTO

*Solução de tartarato ferroso:* dissolver 1 g de sulfato ferroso, 2 g de tartarato de sódio e potássio e 0,1 g de bissulfito de sódio em água. Completar o volume para 100 ml com água. Preparar no momento do uso.

*Solução tampão:* dissolver 50 g de acetato de amônio em 1000 ml de etanol a 20 % (V/V). Ajustar o pH em 8,5 com hidróxido de amônio 6 M.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar finamente não menos de 20 comprimidos. Transferir porção exatamente pesada e equivalente a cerca de 0,1 g de metildopa para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de ácido sulfúrico 0,05 M, agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com ácido sulfúrico 0,05 M e misturar. Filtrar a solução rejeitando os primeiros 20 ml do filtrado.

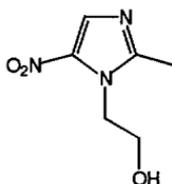
*Solução padrão:* dissolver metildopa padrão em ácido sulfúrico 0,05 M de modo a obter solução contendo cerca de 1 mg de metildopa anidra por ml. Pipetar 5 ml de cada solução (*padrão* e *amostra*) separadamente para balões volumétricos de 100 ml. Num terceiro balão volumétrico de 100 ml pipetar 5 ml de água (*branco*). Adicionar a cada um dos balões 5 ml de *solução de tartarato ferroso* e completar o volume com a *solução tampão*.

Determinar as absorvâncias (V.2.14) de ambas as soluções no comprimento de onda do máximo, em torno de 520 nm, utilizando o *branco* na cubeta de referência. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}NO_4$  em mg, pela fórmula  $100C(AaAp)$  em que C é a concentração em mg/ml do padrão; Aa é a absorvância da *solução de amostra* e Ap é a absorvância da *solução padrão*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

**METRONIDAZOL**  
*Metronidazolium*

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

171,16

0842.01-X

2-metil-5-nitro-imidazol-1-etanol de C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101% em relação à substância seca.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, etanol 96%, clorofórmio e em éter.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 159-162 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção infravermelho é concordante com o espectro de referência do metronidazol (V.2.14.-4).

B. A absorvância de solução a 0,002% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M na faixa de 230 a 350 nm exibe máximo em 277 nm. A absorção em 277 nm é de aproximadamente 0,76 (V.2.14.-3).

C. Dissolver 0,1 g de metronidazol em 4,0 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, adicionar 10 ml de solução de trinitrofenol SR e deixar em repouso. Filtrar e lavar o precipitado com água. O ponto de fusão do precipitado, após secagem a 105 °C, é de cerca de 150 °C (V.2.2).

D. Aquecer, em banho-maria, 10 mg de metronidazol com 10 mg de zinco em pó, 1 ml de água e 0,25 ml de ácido clorídrico durante 5 minutos. Resfriar em gelo e adicionar 0,5 ml de solução de nitrito de sódio SR. Neutralizar o excesso de nitrito de sódio com ácido sulfâmico SR. Transferir 0,5 ml da solução obtida para tubo contendo 0,5 ml de solução de 2-naftol 5% e 2 ml de hidróxido de sódio 5 M. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Perda por dessecação (V.2.9).** Dessecar 1 g a 105 °C por 2 horas. A perda não deve ser maior que 0,5% do seu peso.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,1%.

**Substâncias similares.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel F<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio-dimetilformamida-ácido fórmico 90% (80:20:5), como fase móvel. Aplicar separadamente 20 µl de cada uma das três seguintes soluções, diluídas em mistura de volumes iguais de clorofórmio e metanol:

**Solução (1):** 4% da amostra (p/V).

**Solução (2):** 0,02% (p/V) de 2-metil-5-nitroimidazol.

*Solução (3)*: 0,008% (p/V) de 2-metil-5-nitroimidazol.

Evaporar o solvente e examinar as placas sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha correspondente ao 2-metil-5-nitroimidazol deve ser mais intensa que a obtida com *solução (2)*; nenhuma mancha secundária deve ser mais intensa que manchas correspondentes obtidas com *solução (2)* e mais intensa que as duas manchas mais intensas obtidas com a *solução (3)*.

#### DOSEAMENTO

Dissolver exatamente cerca de 0,45 g da amostra em 10 ml de ácido acético glacial anidro. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV (V.3.4.5) e

0,1 ml de solução de 1-naftolbenzeína (p/V) em ácido acético glacial até viragem para coloração verde-amarelada. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV consumido equivale a 0,01712 g de  $C_6H_6N_3O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antibacteriano e antiprotozoário.

## COMPRIMIDOS DE METRONIDAZOL

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de metronidazol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Triturar comprimidos e pesar do pó o equivalente a 0,1 g de metronidazol. Agitar com 40 ml de clorofórmio durante 15 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado até *secura*. O espectro de absorção no infravermelho do resíduo coincide com o espectro de referência do metronidazol (V.2.14.-4).

**B.** Triturar comprimidos e pesar do pó o equivalente a 0,2 g de metronidazol. Agitar com 4 ml de ácido sulfúrico 0,5 *M*. Filtrar. Ao filtrado adicionar 10 ml de solução de trinitrofenol SR e deixar em repouso. O ponto de fusão do precipitado, após lavagem com água e secagem a 105 °C, é cerca de 150 °C (V.2.9).

**C.** Triturar comprimidos e pesar do pó o equivalente a 0,01 g de metronidazol. Aquecer em banho-maria com 10 mg de pó de zinco, 1 ml de água e 0,25 ml de ácido clorídrico durante 5 minutos. Resfriar em gelo e adicionar 0,5 ml de solução de nitrito de sódio SR, removendo o excesso de nitrito com ácido sulfâmico SR. Adicionar 0,5 ml de solução de 2-naftol a 5% e 2 ml de hidróxido de sódio 5 *M*. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

### CARACTERÍSTICAS

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**2-metil-5-nitro-imidazol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura clorofórmio-dimetilformamida-

solução de ácido fórmico a 90% (80:20:5 V/V), como fase móvel. Aplicar separadamente 20 µl de cada uma das seguintes soluções:

**Solução (1):** agitar quantidade de pó do comprimido contendo o equivalente a 0,2 g de metronidazol com 5 ml de mistura de volumes iguais de clorofórmio e metanol por 5 minutos. Filtrar.

**Solução (2):** contém 0,02% (p/V) de 2-metil-5-nitro-imidazol em mistura de volumes iguais de clorofórmio e metanol.

Evaporar o solvente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm) após evaporação do solvente. No cromatograma obtido com a *solução (1)* nenhuma mancha correspondente a 2-metil-5-nitro-imidazol deve ser mais intensa que a obtida com *solução (2)*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio de dissolução:** 1000 ml de ácido clorídrico 0,1 *M*.

**Aparelho:** cesta, 100 rpm.

**Tempo:** 60 minutos.

**Procedimento:** retirar amostra de 10 ml do meio, filtrar e determinar a absorvância do filtrado, diluído, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 *M*, em 274 nm. Calcular o conteúdo total de C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> em comparação com solução de concentração conhecida de metronidazol padrão em ácido clorídrico 0,1 *M*.

**Tolerância:** no mínimo, 85% da quantidade declarada de C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> devem dissolver em 60 minutos.

### DOSEAMENTO

Pulverizar 20 comprimidos e transferir quantidade de pó contendo o equivalente a 0,2 g de metronidazol para funil de vidro sinterizado. Extrair com 6 porções de 10 ml de acetona aquecida. Resfriar os extratos combinados, adicionar 50 ml de anidrido acético e 0,1 ml de solução de 1-naftolbenzina (p/V) em ácido acético glacial. Titular com solução de ácido perclórico

0,1 M SV (V.3.4.5), até viragem. Titular o branco para a correção necessária. Cada ml de solução de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 0,01712 g de  $C_6H_9N_3O_3$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Ácido sulfâmico**

*Fórmula e massa molecular:*  $NH_2 \cdot SO_3H$ ; 97,09

*Especificação:* Cristal ou pó cristalino.

*Características físicas:* funde a aproximadamente 204 °C, com decomposição.

**Solução de 2-naftol a 5% (p/V)**

*Especificação:* Contém 5 g de 2-naftol, recém-cristalizado, em 3 ml de solução de hidróxido de sódio a 15% (p/V). Completar a 100 ml com água.

*Estabilidade:* Utilizar solução recém-preparada.

**Trinitrofenol**

*Sinonímia* - Ácido picrico.

*Fórmula e massa molecular* -  $C_6H_2OH(NO_2)_3$ ; 229,1

*Especificação* - Cristais amarelos.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO** - Em recipientes fechados, misturado com igual massa de água, para segurança.

*Segurança* - Explode quando aquecido rapidamente ou submetido a choque.

**Trinitrofenol SR**

*Especificação* - Contém 100 ml de solução de trinitrofenol em água com 0,5 ml de hidróxido de sódio 0,5 M.

**Ácido sulfúrico 0,5 M**

*Especificação* - Contém 55,2 g de ácido sulfúrico em 1000 ml de água.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO** - Em recipientes bem fechados.

**Ácido clorídrico 0,1 M**

*Especificação* - Contém 10,3 g de ácido clorídrico em 1000 ml de água.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO** - Em recipientes bem fechados e protegidos do calor.

*Segurança* - Corrosivo.

**Hidróxido de sódio 5 M**

*Especificação* - Contém 200 g em 1000 ml de água isenta de dióxido de carbono.

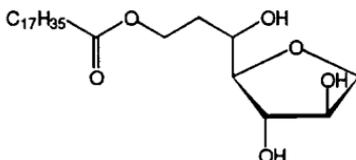
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO** - Em recipientes de vidro álcali-resistente ou de termoplásticos.

*Armazenagem* - Proteger da umidade e do dióxido de carbono.

*Segurança* - Cáustico.

## MONOESTEARATO DE SORBITANO

*Sorbitani stearas*



1397.06-0

### Ésteres monoctadecanóicos de sorbitano

Mistura de ésteres parciais de ácido esteárico com sorbitol e seus mono e di-anidridos. Após saponificação, obtém-se entre 68% e 76% de ácidos graxos e entre 27% e 34% de polióis (p/p).

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Sólido amarelo pálido com aspecto de ceta, odor fraco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água fria e acetona, porém dispersível em água quente. Pouco solúvel em etanol 96%.

### Constantes físico-químicas

**Temperatura de congelamento (V.2.4):** cerca de 50 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 5 ml de dispersão a 5% em água (p/V), adicionar 5 ml de hidróxido de sódio *M*, ferver, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 2 *M*. A solução torna-se fortemente opalescente.

**B.** Dissolver 0,5 g em 10 ml de água aquecida a cerca de 50 °C. Forma-se espuma abundante com a agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e ferver. A turvação formada desaparece com o resfriamento até cerca de 50 °C.

**C.** Aquecer sob refluxo, em banho-maria, 4 g com 40 ml de solução a 5% de hidróxido de potássio (p/V). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 ml de ácido nítrico 2 *M* e ferver, sob refluxo, por 10 minutos de forma a quebrar 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 ebulição de 40-60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 ml de água e evaporar a fase orgânica em banho-maria. O índice de acidez (V.3.3.7) é cerca de 205, quando realizado em 0,5 g do resíduo dissolvido em 50 ml do solvente indicado.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (V.3.3.7).** No máximo 10.

**Índice de hidroxila (V.3.3.12).** 235 a 260, determinado em 1 g.

**Índice de saponificação (V.3.3.8).** 147 a 157.

### IMPUREZAS

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Atende as especificações do ensaio descrito em *Monolaurato de sorbitano*.

**Metais pesados (V.3.2.3).** Atende às especificações do ensaio descrito em *Monolaurato de sorbitano*.

**Água** (V.2.20.1). Empregar método volumétrico. No máximo 1,5%.

**Polióis.** Proceder como descrito no *Doseamento de polióis em Monoleato de sorbitano*. Obtém-se entre 27% e 34% de polióis (p/p).

#### DOSEAMENTO

**Ácidos graxos.** Transferir, exatamente, cerca de 10 g de monoestearato de sorbitano para erlenmeyer de 500 ml, adicionar cuidadosamente 100 ml de etanol e 3 g de hidróxido de potássio e misturar. Prosseguir como descrito no *Doseamento de ácidos graxos em Monoleato de sorbitano*, começando por "Conectar condensador adequado...". Obtém-se entre 68% e 76% de ácidos graxos (p/p).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

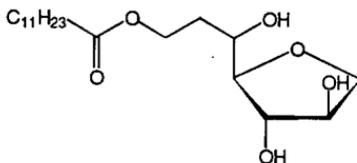
Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico. Agente emulsificante, umectante e solubilizante.

## MONOLAURATO DE SORBITANO

*Sorbitani lauras*



### Ésteres monododecanóicos de sorbitano

1397.07-9

Mistura de ésteres parciais de ácido láurico com sorbitol e seus mono e dianidridos. Após saponificação, obtém-se entre 55% e 63% de ácidos graxos e entre 39% e 45% de polióis (p/p).

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso de cor âmbar, com odor característico de ácidos graxos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel, mas dispersível em água, miscível com etanol 96%; ligeiramente solúvel em óleo de caroço de algodão e acetato de etila.

### Constantes físico-químicas

**Densidade (V.2.5):** Cerca de 1 g/ml a 20 °C.

**Viscosidade (V.2.7):** Cerca de 4,5 Pas a 25 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 ml de dispersão a 5% (p/V) em água, adicionar 5 ml de hidróxido de sódio *M*, ferver, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 2 *M*. A solução torna-se fortemente opalescente.

B. Aquecer sob refluxo 4 g da substância em banho-maria por 30 minutos com 40 ml de solução a 5% (p/V) de hidróxido de potássio. 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 destruir a emulsão formada.

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 a agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 ml de água e evaporar a fase orgânica em banho-maria. O índice de acidez (V.3.3.7) é de 250 a 300, determinado em 3 g do resíduo e 50 ml do solvente constituído por etanol (96%) e éter (1:1) previamente neutralizado.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (V.3.3.7).** No máximo 7.

**Índice de hidroxila (V.3.3.12).** 330 a 358, determinado em 1 g.

**Índice de saponificação (V.3.3.8).** 158 a 170.

### IMPUREZAS

**Metais pesados (V.3.2.3).** Umedecer o resíduo obtido no *Teste de Cinzas sulfatadas* com 0,05 ml de ácido clorídrico 7 *M*, adicionar 10 ml de água quente e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar amônia 6 *M*, gota a gota, até que a solução esteja alcalina e ajustar o pH entre 3,0 e 4,0 com ácido acético 2 *M*. Filtrar, se necessário, lavar a placa e o filtro com pequenas porções de água e diluir o filtrado, combinando as águas de lavagem e completando o volume para 20 ml com água. 12 ml desta solução atendem às especificações do *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3).

Utilizar solução padrão de chumbo (1 ppm Pb) para preparar o padrão (10 ppm ou 0,001%).

**Água (V.2.20.1).** Empregar método volumétrico. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo 0,5%, quando determinadas conforme o seguinte método: A 2 g de substância, em cadinho de platina, previamente calcinado, adicionar ácido sulfúrico suficiente para umedecer a amostra. Levar ao fogo, a temperatura moderada, até incineração completa. O cadinho pode ser coberto parcialmente com tampa durante a incineração. Adicionar 2 ml de ácido nítrico e 0,25 ml de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até que se desenvolva fumaça branca e incinerar até mineralização completa em mufla a 500-600 °C. Resfriar, adicionar 0,2 ml de ácido sulfúrico *M*, aquecer, incinerar novamente e resfriar. Adicionar 0,2 ml de solução a 16% (p/V) de carbonato de amônio. Evaporar e incinerar cuidadosamente, resfriar, pesar e incinerar novamente por 5 minutos. Repetir a operação até que duas pesagens consecutivas não apresentem diferença superior a 0,5 mg.

#### DOSEAMENTO

**Ácidos graxos.** Transferir, exatamente, cerca de 10 g de monolaurato de sorbitano para erlenmeyer de boca esmerilhado de 500 ml, adicionar cuidadosamente 100 ml de etanol, 3 g de hidróxido de potássio, algumas pérolas de vidro e homogeneizar. Prosseguir como descrito no *Doseamento de ácidos graxos em Monoleato de sorbitano*, começando por "Conectar condensador adequado...". Obtém-se entre 55% e 63% de ácidos graxos (p/p).

**Polióis.** Proceder como descrito no *Doseamento de polióis em Monoleato de sorbitano*. Obtém-se entre 39% e 45% de polióis (p/p).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

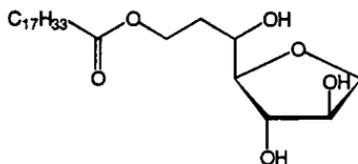
Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico. Agente emulsificante; umectante e/ou solubilizante.

## MONOLEATO DE SORBITANO

*Sorbitani oleas*



Mono(Z)-9-octadecanoato de sorbitano

1397.08-7

Éster parcial de ácido oléico com sorbitol e seus mono e di-anidridos. Após saponificação, obtém-se entre 72% e 78% de ácidos graxos e entre 25% e 31% de polióis (p/p).

(V.3.3.10) entre 75 e 95, quando determinados em 1 g do resíduo, pesado com precisão.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso de cor âmbar, com odor característico de ácidos graxos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel, mas dispersível em água. Miscível em etanol (96%) e em óleos minerais e vegetais.

### Constantes físico-químicas

**Densidade de massa (V.2.5):** cerca de 1g/ml a 20 °C.

**Viscosidade (V.2.7):** cerca de 1 Pas a 25 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 ml de dispersão a 5% (p/V) em água, adicionar 5 ml de hidróxido de sódio *M*, ferver, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 2 *M*. A solução adquire intensa opalescência.

B. Adicionar água de bromo, gota a gota, à dispersão a 5% (p/V) em água. Ocorre descolorimento da solução de bromo.

C. O resíduo de ácido oleico obtido no *Doseamento para ácidos graxos* tem índice de acidez (V.3.3.7) entre 192 e 204 e índice de iodo

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (V.3.3.7).** No máximo 8.

**Índice de hidroxila (V.3.3.12).** 190 a 215. Usar 2 g.

**Índice de saponificação (V.3.3.8).** 145 a 160.

### IMPUREZAS

**Água (V.2.20.1).** Empregar método volumétrico. No máximo, 1%.

**Metais pesados (V.3.2.3)** Atende as especificações descritas em *Monolaurato de sorbitano*.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Atende as especificações descritas em *Monolaurato de sorbitano*.

### DOSEAMENTO

**Ácidos graxos.** Transferir exatamente cerca de 10 g de monoleato de sorbitano para erlenmeyer de 500 ml, adicionar cuidadosamente 100 ml de etanol, 3,5 g de hidróxido de potássio, algumas pérolas de vidro e homogencizar. Conectar condensador adequado ao frasco e refluxar sobre chapa aquecedora por 2 horas. Adicionar cerca de 100 ml de água, aquecer em banho a vapor para evaporar o etanol, adicionando água ocasional-

mente para repor o volume. Continuar a evaporação até que o odor de álcool não mais seja perceptível. Transferir a mistura saponificada com a ajuda de 100 ml de água quente para funil de separação de 500 ml. Com extremo cuidado, neutralizar a solução com mistura de iguais volumes de água e de ácido sulfúrico, anotando o volume usado e adicionando excesso de 10% de ácido diluído. Resfriar a solução. Caso se formem sais insolúveis, adicionar água suficiente para obter solução límpida. Adicionar cuidadosamente 100 ml de hexano, agitar bem e transferir a camada inferior para outro funil de separação de 500 ml. Extrair mais 2 vezes com porções de 100 ml de hexano. Lavar os extratos combinados com porções de 50 ml de água até que a solução se apresente neutra ao tornassol. Transferir os extratos aquosos para o funil de separação contendo a fase aquosa original e utilizar no *Doseamento de polióis*. Evaporar o hexano em bquer tarado, em banho a vapor até quase a secagem, secar em estufa a 60 °C a vácuo por 1 hora, resfriar em dessecador e pesar o resíduo. Obtém-se entre 72% e 78% de ácidos graxos (p/p).

**Polióis.** Neutralizar a solução de polióis contida no funil de separação no *Doseamento de ácidos graxos* com solução de hidróxido de potássio

(1:10) até pH 7,0, usando potenciômetro adequado. Evaporar em banho a vapor até obter resíduo úmido e extrair os polióis de seus sais com 3 porções de 150 ml de etanol desidratado, fervendo o resíduo salino por 3 minutos e esmagando-o, se necessário, com bastão de vidro, durante cada extração. Filtrar cada extrato a vácuo, enquanto quente, por cadinho de vidro com placa porosa recoberta com papel de filtro e camada de terra de silício purificada. Recolher os filtrados em erlenmeyer de 1 litro com saída lateral. Transferir a solução alcoólica de polióis para bquer previamente tarado e evaporar em banho a vapor. Secar em estufa a vácuo a 60 °C por 1 hora, resfriar em dessecador e pesar o resíduo. Obtém-se entre 25% e 31% de polióis (p/p).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

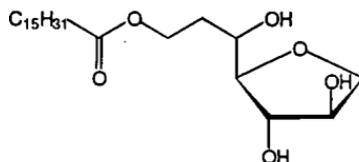
Conservar em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico. Agente emulsificante, solubilizante e umectante.

## MONOPALMITATO DE SORBITANO

*Sorbitani palmitas*



Ésteres monoexadecanóicos de sorbitano

1397.09-5

Éster parcial do ácido palmítico com sorbitol e seus mono e di-anidridos. Após saponificação, obtém-se entre 63% e 71% de ácidos graxos e entre 32% e 38% de polióis (p/p).

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Massa sólida cerosa de cor creme, com forte odor graxo.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, solúvel em etanol anidro quente. Solúvel com turvação em óleo de amendoim quente e em óleo mineral quente.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 5 ml de dispersão a 5% em água adicionar 5 ml de hidróxido de sódio *M*, ferver, acidificar com ácido clorídrico 2 *M*. A solução deve tornar-se opalescente.

**B.** O resíduo de ácido palmítico obtido no *Doseamento de ácidos graxos* tem índice de acidez (V.3.3.7) entre 210 e 225 e índice de iodo (V.3.3.10) de, no máximo, 4, quando determinados em 1 g do resíduo.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez** (V.3.3.7). No máximo 8.

**Índice de hidroxila** (V.3.3.12). 275 a 305.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 140 a 150.

### IMPUREZAS

**Metais pesados** (V.3.2.3). No máximo 10 ppm (0,001%).

**Água** (V.2.20.1) Empregar método volumétrico. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas.** Determinação pelo método descrito em *Monoleato de sorbitano*. No máximo 0,5%.

### DOSEAMENTO

**Ácidos graxos.** Transferir, exatamente, cerca de 10 g da substância para erlenmeyer de 500 ml e adicionar, cuidadosamente, 100 ml de álcool e 3 g de hidróxido de potássio. Misturar. Proceder como descrito em *Doseamento para ácidos graxos em Monoleato de sorbitano*, começando por "Conectar condensador adequado...". Obtém-se entre 63% e 71% de ácidos graxos (p/p).

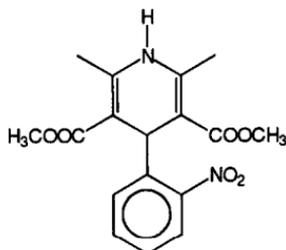
**Polióis.** Proceder como descrito no *Doseamento para polióis em Monoleato de sorbitano*. Obtém-se entre 32% e 38% de polióis (p/p).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico. Agente emulsificante, solubilizante e umectante.

**NIFEDIPINO***Nifedipinum*C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

364,34

0883.01-9

Éster dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinodicarboxílico.

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 102% de C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> calculados em relação à base seca.

Obtém-se cor vermelha alternada com amarela após adição de ácido clorídrico.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Cristais amarelos, inodoros e insípidos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, levemente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio e acetona, solúvel em acetato de etila.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** entre 171-175 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Dissolver 0,025 mg da substância em 1 ml de etanol a 90%, 5 ml de cloreto de cálcio a 1% e 19 mg de zinco em pó. Agitar vigorosamente e, em seguida, aquecer por 10 minutos a 80 °C em banho-maria. Filtrar 3 ml do filtrado são tratados com 5 gotas de solução de cloridrato de benzoila. Agitar por 1 minuto e, em seguida, adicionar 10 gotas de cloreto férrico a 10,5%, sob agitação.

**B.** Dissolver 50 mg de nifedipino em 1 ml de dimetilsulfóxido. Aparecerá cor 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 ácido clorídrico e mais 20 gotas de solução a 2% de óxido de cromo (200 mg de óxido de cromo em 10 ml de ácido acético e 10 gotas de ácido clorídrico). A solução adquire cor verde amarelada.

**D.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de dispersão em brometo de potássio, previamente dessecada, exhibe picos de máxima e mínima absorção nos mesmos comprimentos de onda que dispersão similar preparada com nifedipino padrão.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Resíduo por incineração (V.2.10).** Não mais do que 0,1%, à temperatura de 600 °C.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Não mais que 0,5%, em temperatura de 105 °C.

#### IMPUREZAS

**Sulfato (V.3.2.2).** No máximo 500 ppm.

**Cloreto (V.3.2.1).** No máximo 200 ppm.

**Metais pesados (V.3.2.3.-2).** No máximo 10 ppm.

**Compostos relacionados.** Proteger da luz as soluções de nifedipino padrão e da amostra. Executar a análise imediatamente após a preparação das soluções. Analisar conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector de absorção no ultravioleta, a 235 nm; coluna de 25 cm por 4,6 mm, com empacotamento de octadecilsilano quimicamente ligado à sílica porosa ou partículas de cerâmica de 5 µm de diâmetro; velocidade de fluxo de 1 ml/minuto; mistura de água, acetoneitrila e metanol (50:25:25) como fase móvel. Preparar as soluções que seguem:

**Solução de nifedipino padrão:** dissolver quantidade de nifedipino padrão em metanol de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 1 mg/ml e diluir quantitativamente com a fase móvel para obter solução contendo 0,3 mg/ml.

**Solução de referência A:** dissolver quantidade de nitrofenilpiridina em metanol de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 1 mg/ml e diluir quantitativamente com a fase móvel para obter solução contendo 0,6 µg/ml.

**Solução de referência B:** dissolver quantidade de nitrosofenilpiridina em metanol de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 1 mg/ml e diluir quantitativamente com o eluente para obter solução contendo 0,6 µg/ml.

**Solução padrão:** transferir 5 ml de cada uma das soluções de referência (A e B) para um recipiente, adicionar 5 ml fase móvel e misturar.

**Solução amostra:** transferir exatamente cerca de 0,025 g de nifedipino para frasco volumétrico de 250 ml. Dissolver com 25 ml de metanol, completar com fase móvel e misturar para obter solução contendo 0,1 mg/ml.

Misturar volumes iguais das soluções de nifedipino padrão e de cada uma das soluções de

referência (A e B). Cromatografar a mistura e registrar as respostas dos picos como indicado a seguir. O fator de resolução *R* entre os picos dos análogos nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina não é menor que 1,5. A resolução *R* entre os picos dos análogos nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina não é menor que 1 e o desvio padrão relativo da resposta para cada análogo em injeções em duplicata não é maior que 10%. Os tempos de retenção são cerca de 0,8 para nitrofenilpiridina, 0,9 para nitrosofenilpiridina e 1 para nifedipino.

**Procedimento:** injetar separadamente volumes iguais (cerca de 25 µl das soluções padrão e amostra) no cromatógrafo. Registrar o cromatograma e medir os picos principais. Calcular a quantidade, em mg, de cada composto relacionado na porção de nifedipino tomado pela expressão  $250C(Ra/Rp)$ , em que: *C* é a concentração em mg/ml da solução de nifedipino padrão; *Ra* e *Rp* são os registros dos picos dos compostos análogos, correspondendo ao obtido nas soluções amostra e padrão, respectivamente. Não devem ser encontrados mais que 0,2% de cada análogo nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina.

#### DOSEAMENTO

**A. Por absorvância (V.2.14.-3).** Pesar exatamente cerca de 100 mg de nifedipino e transferir para balão volumétrico âmbar de 100 ml. Adicionar 70 ml de etanol, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 ml desta solução para segundo balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com etanol de modo a obter concentração final de 10 µg/ml. Ler em espectrofotômetro no comprimento de onda de 236 nm, usando etanol como branco.

**B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4).** Proteger da luz as preparações do padrão e da amostra. Utilizar as mesmas condições descritas em *Compostos relacionados*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exata de nifedipino padrão em metanol e diluir quantitativamente com eluente para obter solução contendo exatamente cerca de 0,1 mg/ml.

**Solução amostra:** transferir exatamente cerca de 0,025 g de nifedipino para frasco volumétrico de 250 ml. Dissolver em 25 ml de metanol, completar com a fase móvel e misturar para obter solução contendo concentração de cerca de 0,1 mg/ml.

Cromatografar a solução padrão, registrando as respostas dos picos como especificado em *Pro-*

*cedimento:* A eficiência da coluna não é menor que 16.000 pratos teóricos/metro; o fator final não mais do que 1,5 e o desvio padrão da resposta do pico principal não é superior a 1%.

*Procedimento:* injetar separadamente volumes iguais (cerca de 25  $\mu$ l) da preparação padrão e preparação da amostra. No cromatógrafo registrar o cromatograma e medir os picos principais. Calcular a quantidade, em mg, de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  na tomada de ensaio de nifedipino pela expressão:  $250C(Ra/Rp)$ , em que:  $C$  é a concentração em mg/ml de nifedipino padrão na solução do padrão

e  $Ra$  e  $Rp$  são as respostas dos picos obtidos da solução amostra e padrão, respectivamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz. Entre 15-25  $^{\circ}$  C.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador.

## CÁPSULAS DE NIFEDIPINO

Cápsulas de nifedipino contêm, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade indicada de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ .

0,3. Nebulizar a placa com *solução visualizadora*. Aparece como luz compacta de banda alaranjada sobre o fundo amarelo.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G como suporte e mistura de acetato de etilciclohexano (1:1), como fase móvel. Preparar as soluções como segue:

*Solução padrão:* solução de nifedipino padrão em cloreto de metileno, contendo cerca de 1,2 mg/ml.

*Solução amostra:* com tesoura, fazer orifício e transferir o conteúdo de 3 cápsulas de nifedipino para tubo de centrifuga, lavando o corte feito pela tesoura com 20 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Pipetar 25 ml de cloreto de metileno no tubo. Tampar com rolha. Inverter várias vezes e liberar cuidadosamente a pressão no tubo. Tampar hermeticamente e agitar levemente por uma hora. Centrifugar o tubo por 10 minutos a 2000 a 2500 rpm. Remover a fase aquosa sobrenadante por aspiração com seringa e transferir 5 ml da camada transparente mais baixa para frasco adequado.

*Solução visualizadora:* dissolver em balão volumétrico de 100 ml 3 g de subnitrito de bismuto e 30 g de iodeto de potássio com 10 ml de ácido clorídrico 3 M. Diluir com água, completar o volume e agitar. Transferir 10 ml da solução para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 10 ml de ácido clorídrico 3 M e completar o volume com água. Agitar.

*Procedimento:* Misturar porções iguais da *solução padrão* e *solução amostra*. Usar separadamente 500 µl de cada *solução padrão* e *solução amostra* e misturar. Desenvolver o cromatograma protegidos da luz, até a fase móvel atingir cerca de 3/4 do comprimento da placa. Secar ao ar até não se detectar odor. Examinar imediatamente sob luz ultravioleta. Cada solução apresenta banda maior de azul escuro no mesmo *R<sub>f</sub>* de cerca de

### CARACTERÍSTICAS

**Uniformidade de conteúdo** (V.1.1). Cumpre o teste.

*Preparo da amostra:* com tesoura, fazer orifício em uma cápsula recolhendo a maior parte do conteúdo para balão volumétrico de 200 ml. Cortar a cápsula ao meio. Lavar a cápsula e a tesoura com pequenas porções de metanol, reunindo as águas de lavagem no balão volumétrico. Completar o volume com metanol e transferir alíquota de 5 ml para balão volumétrico de 100 ml. Diluir com metanol. Fazer leitura da absorvância (V.2.14.-3) em 350 nm, usando como branco o metanol. Calcular a quantidade em mg de nifedipino na cápsula pela fórmula  $(T/D)C(Aa/AP)$ , em que: *T* é a quantidade estipulada em mg de nifedipino na cápsula; *D* é a concentração em µg/ml de nifedipino na solução da cápsula na quantidade estabelecida por cápsula. *C* é a concentração em µg/ml do nifedipino padrão na solução padrão e *Aa* e *Ap* são as absorvâncias das *solução amostra* e *solução padrão*, respectivamente.

**Compostos relacionados.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proteger da luz as soluções de nifedipino padrão e da amostra. Conduzir o teste imediatamente após a preparação das soluções padrão e da amostra. As condições empregadas são as descritas no item *Compostos relacionados*, na monografia do nifedipino. Utilizar as soluções que seguem:

*Solução padrão de nifedipino:* preparar como especificado na *solução padrão* de nifedipino para *Compostos relacionados*.

*Solução de referência A:* preparar como especificado para *solução de referência A* no teste para *Compostos relacionados* em *Nifedipino*, alterando a concentração para cerca de 6 µg/ml.

**Solução de referência B:** preparar como especificado para *solução de referência B* no teste para compostos relacionados em nifedipino, exceto na concentração final de 1,5 µg/ml **Preparação do padrão:** transferir 5 ml de cada uma das *soluções de referência (A e B)* para um recipiente, adicionar 5 ml da fase móvel. Misturar.

**Preparação da amostra:** preparar como especificado na preparação para *Doseamento* da amostra.

Misturar volumes iguais das soluções de nifedipino *padrão* e de cada uma das duas *soluções de referência (A e B)*. Registrar os picos como direcionado no *Procedimento*. A resolução *R* dos picos entre os análogos nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina não é menor do que 1,5. A resolução *R* entre os picos nitrosofenilpiridina e nifedipino não é menor do que 1 e o desvio padrão relativo da resposta para cada análogo em injeções replicadas não é menos do que 10%. Os tempos de retenção relativa são cerca de 0,8 para nitrofenilpiridina; cerca de 0,9 para nitrosofenilpiridina e 1 para nifedipino.

**Procedimento:** injetar separadamente volumes iguais (cerca de 25 µl) de preparação padrão e amostra no cromatógrafo, registrar o cromatograma e medir os principais picos. Calcular a quantidade em mg de cada composto relacionado na porção da cápsula tomada pela fórmula:  $(V/5)C(Ra/Rp)$  em que: *V* é o volume em ml da *preparação da amostra*, *C* é a concentração em mg/ml de nifedipino padrão na *preparação do padrão* e *Ra* e *Rp* são as respostas dos picos correspondentes aos compostos relacionados obtidos na *preparação da amostra* e *padrão*, respectivamente. São encontrados não mais do que 2% de nitrofenilpiridina e não mais do que 0,5% de nitrosofenilpiridina, ambos relativos ao conteúdo de nifedipino.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio:** suco gástrico simulado sem pepsina, 900 ml

**Aparelho:** cesta, 50 rpm.

**Tempo:** 20 minutos.

Determinar a quantidade de nifedipino dissolvido no meio de dissolução por absorção no ultravioleta (V.2.14.-3) a 340 nm, se necessário, em comparação com padrão no mesmo meio. O valor de *T* não é menor que 80% da quantidade marcada em 20 minutos.

## DOSEAMENTO

**A. Por absorvância (V.2.14.-3).** Pesas, exatamente, cerca de 0,1 g da substância padrão, transferir para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver com metanol e completar o volume com mesmo solvente. Agitar bem. Transferir alíquota de 5 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar com metanol, obtendo concentração final de 0,05 mg/ml. Usar 10 cápsulas com 10 mg em cada cápsula. Com a ponta da tesoura fazer orifício em cada cápsula. Espremer e recolher a maior parte do conteúdo em balão volumétrico de 100 ml. Cortar as cápsulas ao meio e enxaguar com pequenas porções de metanol, fazendo o mesmo com a tesoura, coletando, desta forma, quantitativamente para balão volumétrico. Completar o volume com metanol. Transferir alíquota de 5 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, obtendo concentração final de 0,05 mg/ml. Ler no espectrofotômetro as absorvâncias do padrão e da amostra no comprimento de onda 350 nm.

**B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4) (alternativo).** Proteger da luz as preparações do padrão e da amostra. Executar o ensaio imediatamente após as preparações do padrão e da amostra. As condições do doseamento são as mesmas descritas em *Nifedipino*. Preparar a amostra como segue:

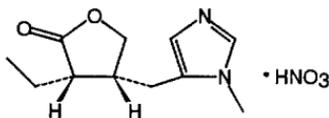
**Solução amostra:** transferir o conteúdo de 5 cápsulas de nifedipino com ajuda de pequena porção de metanol, para frasco volumétrico. Diluir quantitativamente com a fase móvel para obter volume total de 5 ml de solução contendo concentração de cerca de 0,1 mg de nifedipino/ml. Filtrar através de filtro resistente ao solvente.

Injetar separadamente volumes iguais (cerca de 25 µl) das *preparações do padrão* e da *amostra*, registrar o cromatograma e medir as respostas dos principais picos. Calcular a quantidade em mg de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  na porção do conteúdo da cápsula tomado pela fórmula:  $(V/5)C(Ra/Rp)$  em que: *V* é o volume em ml da *preparação da amostra*, *C* é a concentração em mg/ml de padrão de nifedipino na *preparação de padrão* e *Ra* e *Rp* são as respostas dos picos obtidos das *preparações da amostra* e do *padrão* respectivamente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Entre 15-25 °C.

## NITRATO DE PILOCARPINA

*Pilocarpini nitras* $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$ 

217,27

0987.02-4

Nitrato de 3-etildiidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-furanona

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101% de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$ , calculados em relação à substância seca.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco cristalino ou cristais incoloros. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, pouco solúvel em álcool, insolúvel em clorofórmio e éter.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão** (V.2.2): entre 171-176 °C. O intervalo entre o início e o final da fusão não deve exceder 3 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A reação de identificação A pode ser omitida se as reações de identificação B, C e D forem cumpridas. As reações de identificação B e C podem ser omitidas se as reações de identificação A, B e D forem cumpridas.

**Poder rotatório específico** (V.2.8). Deve situar-se entre +79,5° e +82,5°, calculado sobre a substância seca e determinado em solução contendo 200 mg/10 ml.

A. O espectro no infravermelho (V.2.14.-4) da dispersão da amostra previamente dessecada, em óleo mineral, deve exibir máximos somente nos mesmos comprimentos de onda que nitrato de pilocarpina padrão preparado da maneira idêntica.

B. Examinar os cromatogramas obtidos no ensaio *Substâncias relacionadas*. A mancha principal no cromatograma, obtido com a *solução* (2), apresenta posição, cor e dimensões similares a mancha no cromatograma obtido com a *solução* (3).

C. Diluir 0,2 ml da preparada sob *Ferro* em *Impurezas* para 2 ml com água. Adicionar 0,05 ml da solução de dicromato de potássio a 5% (p/V), 1 ml da solução de peróxido de hidrogênio a 3% (V/V) e 2 ml de clorofórmio. Agitar. Desenvolve-se coloração violeta na camada clorofórmica.

D. Responde às reações do íon nitrato (V.3.3.1).

## IMPUREZAS

**Substâncias relacionadas.** Ensaiar por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G, como suporte, e mistura de solução de hidróxido de amônio concentrada SR-metanol-diclorometano (1:14:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 10 µl de cada uma das seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver em água 0,3 g da substância a ser examinada e completar o volume para 10 ml com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 0,5 ml da *solução (1)* para 15 ml com água.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de nitrato de pilocarpina padrão em água e diluir para 10 ml com o mesmo solvente;

**Solução (4):** diluir 3 ml da *solução (3)* para 10 ml com água.

Desenvolver o cromatograma por 15 cm. Secar a placa a 100-105 °C por 10 minutos, deixar esfriar e nebulizar com solução diluída de iodobismutato de potássio SR. Exceto a mancha principal, nenhuma outra obtida no cromatograma com a *solução (1)* deve ser mais intensa do que a obtida no cromatograma com a *solução (4)*.

**Ferro (V.3.2.4).** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir a 50 ml com o mesmo solvente. 10 ml dessa solução satisfazem ao *Ensaio-limite para ferro* (10 ppm). Preparar padrão utilizando 5 ml da solução padrão de ferro (1 ppm Fe) e 5 ml de água.

**Cloretos (V.3.2.1).** 15 ml da solução preparada em *Ferro* satisfazem o *Ensaio-limite para cloretos* (70 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** No máximo, 2%, após dessecação a 100-105 °C por 2 horas.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,1 %. Determinar em 0,5 g.

#### DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,2 g, exatamente pesadas, em 30 ml de ácido acético glacial, aquecendo ligeiramente. Resfriar à temperatura ambiente e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente (V.3.4.5). Efetuar ensaio em branco e as correções necessárias. Um ml de solução de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 27,13 mg de  $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$ .

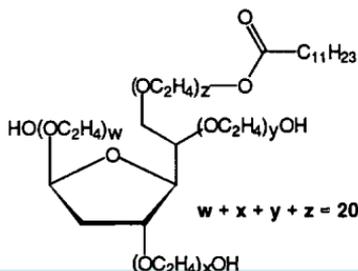
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Miótico e antiglaucosomatoso.

## POLISSORBATO 20



1633.01-5

Derivados do monodecanoato de poli(oxi-1,2-etanodil)sorbitano

Mistura de ésteres láuricos parciais de sorbitol e seus mono e dianidridos 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

**Caracteres físicos.** Líquido oleoso, límpido ou ligeiramente opalescente, de cor amarelada ou âmbar.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol anidro, acetato de etila e metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina.

**Constantes físico-químicas**

*Densidade relativa* (V.2.5): cerca de 1,1.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g em água a aproximadamente 50 °C e completar para 10 ml. A solução forma 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 em banho-maria por 30 minutos com 40 ml de solução 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 quebrar 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 (V.3.3.7), determinado em 0,3 g do resíduo e 50 ml do solvente, é 245 a 300.

C. Dissolver 0,1 g 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** (V.3.3.7). Usar 5 g. No máximo 2.

**Índice de hidroxila** (V.3.3.12). 96 a 108, determinado em 2 g.

**Índice de iodo** (V.3.3.10). No máximo 5.

**Índice de saponificação (V.3.3.8).** 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

**Metais pesados.** Atende às especificações do *Ensaio-limite para metais pesados*. (V.3.2.3 - Método III). Usar 2 g de amostra e 2 ml da solução padrão de chumbo (10 ppm Pb) para o padrão.

**Impurezas redutoras.** Dissolver 2 g em 25 ml de água quente, adicionar 25 ml de ácido sulfúrico M e 0,1 ml de ferroína SI. Titular com solução de nitrato cérico(IV) amoniacal 0,01 M SV, agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada persistente por 30 segundos. Repetir a operação sem amostra (branco). A diferença entre os volumes encontrados representa a quantidade de nitrato cérico amoniacal necessária. Devem ser consumidos no máximo 2 ml da solução titulante.

**Água (V.2.20.1).** No máximo, 3%, determinada em 1 g.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo, 0,2%, quando determinadas conforme o seguinte método: a 2 g, contidas em cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 ml de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por 2 horas. Levantar ao bico de Bunsen até carbonização completa à temperatura moderada. Adicionar à massa carbonizada 2 ml de ácido nítrico e 0,25 ml de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até que se desenvolva fumaça branca e então incinerar a 600 °C em mufla até queima completa do carvão. Resfriar, pesar e repetir a operação em intervalos de 15 minutos até que duas pesagens consecutivas não apresentem diferença acima de 0,5 mg.

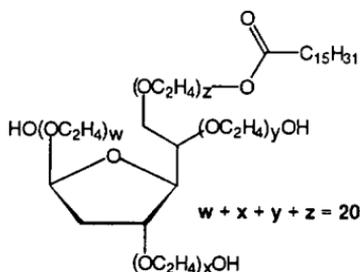
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CATEGORIA

Agente tensoativo não-iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

## POLISSORBATO 40



1633.02-5

Derivados de monoexadecanoato de poli(oxi-1,2-etanodiol)sorbitano

Éster palmítico de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e anidridos de sorbitol.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 41 a 52. Usar 15 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV e diluir com 50 ml de água antes da titulação.

## DESCRİÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido amarelo com forte odor característico.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em etanol. Insolúvel em óleo mineral e em óleos vegetais.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 ml da solução (1:20) adicionar 5 ml de hidróxido de sódio M. Ferver por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 M: a solução torna-se fortemente opalescente.

B. A 2 ml de solução (1:20) adicionar, gota a gota, 0,5 ml da solução de bromo SR. A solução não sofre descoloração (ao contrário do polissorbato 80).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de hidroxila** (V.3.3.12). 89 a 105, determinado em 2 g.

## IMPUREZAS

**Água** (V.2.20.1). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método III). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

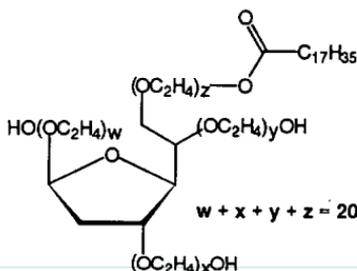
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## CATEGORIA

Agente tensoativo não-iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

## POLISSORBATO 60



1633.03-1

Derivados de monoctadecanoato de poli(oxi-1,2-etanodiol)sorbitano

Mistura de ésteres esteáricos parciais de sorbitol e seus mono e dianidridos copolimerizados com aproximadamente 20 moles 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.

## DESCRICAÇÃO

**Caracteres físicos.** Massa gelatinosa de cor marrom-amarelada, tornando-se líquido límpido acima de 25 °C.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol absoluto, acetato de etila e com metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina líquida.

**Constantes físico-químicas**

*Densidade relativa* (V.2.5): cerca de 1,1.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g em 10 ml de água a aproximadamente 50 °C. 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 em banho-maria por 30 minutos com 40 ml de solução a 5% (p/V) de hidróxido de potássio. 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 a fase orgânica em banho-maria até a secura. O índice de acidez, determinado em 0,5 g do resíduo com 50 ml do solvente, é de 190 a 220.

C. Dissolver 0,1 g 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 (1:20) adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 1 M. Ferver por alguns minutos, resfriar, e acidificar com ácido clorídrico 3 M: a solução torna-se fortemente opalescente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez** (V.3.3.7). No máximo 2, determinado em 5 g.

**Índice de hidroxila** (V.3.3.12). 81 a 96, determinado em 2 g.

**Índice de iodo** (V.3.3.10). No máximo 5.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 45 a 55. Usar 15 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV e diluir com 50 ml de água antes da titulação.

#### IMPUREZAS

**Água** (V.2.20.1). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método III). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

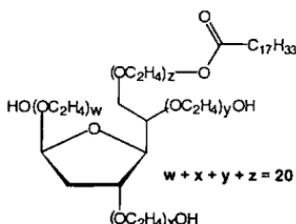
#### EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CATEGORIA

Agente tensoativo não-iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

## POLISSORBATO 80



1633.04 - X

Mono-9-octadecanoato de poli(oxi-1,2-etanodiol)sorbitano

Mistura de ésteres oléicos parciais de sorbitol e seus mono e dianidridos copolimerizados com aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos.

## DESCRİÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido oleoso, límpido, de cor amarela ou marrom clara, com odor característico e sabor quente, ligeiramente amargo.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol, acetato de etila e metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina líquida.

**Constantes físico-químicas**

**Densidade relativa (V.2.5):** cerca de 1,08.

**Viscosidade (V.2.7):** cerca de 400 mPa.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g em 10 ml de água a aproximadamente 50 °C. 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 em banho-maria por 30 minutos com 40 ml da solução a 5% (p/V) de hidróxido de potássio. 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 formada. 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 a 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 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 (1:20) adicionar 5 ml de hidróxido de sódio M. Ferver por alguns minutos, resfriar, e acidificar com ácido clorídrico 3 M. A solução torna-se fortemente opalescente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (V.3.3.7).** No máximo 2.

**Índice de hidroxila** (V.3.3.12). 65 a 80, determinado em 2 g.

**Índice de iodo** (V.3.3.10). 18 a 24.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 45 a 55. Usar 15 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 ml de água antes da titulação.

#### IMPUREZAS

**Impurezas redutoras.** Dissolver 2 g em 25 ml de água quente, adicionar 25 ml de ácido sulfúrico *M* e 0,1 ml de ferroína SI. Titular com solução de nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada persistente por 30 segundos. Repetir a operação sem amostra (branco). A diferença entre os valores encontrados representa a quantidade de nitrato cérico amonia-

cal necessária. Devem ser consumidos, no máximo, 5 ml de solução volumétrica.

**Água** (V.2.20.1). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método III). Atende as especificações da monografia *Polissorbato 20*.

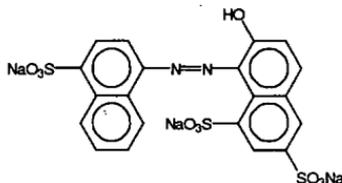
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CATEGORIA

Agente tensoativo não-iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

## PONCEAU 4R


 $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ 

604,5

CI 16255. EEC N° E124. INS 124

Corante orgânico constituído principalmente do sal trissódico do ácido 2-hidroxi-1-(4-sulfonato-1-naftilazo)naftaleno-6,8-dissulfônico na proporção mínima de 82%, podendo ter, no máximo, 2% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, vermelho vinho. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, dando solução límpida vermelha, e em metanol. Insolúvel em etanol, acetona, éter etílico e em glicerol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 1 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve ter espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14) semelhante ao de espectro de Ponceau 4R padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 507, 332, 245 e 215 nm e picos mínimos em 375, 300 e 238 nm. Proceder como descrito em A na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte e mistura *n*-butanol-etanol-água-

amoniaco (50:25:25:10), como fase móvel. A amostra deve dar mancha principal com *Rf*, cor e intensidade semelhantes à de padrão corrido em paralelo, quando observada à luz ambiente e sob UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior do que as do padrão equivalente a 2%, corrido em paralelo. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições, o Ponceau 4R apresenta *Rf* próximo a 0,31.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em  $Na_2SO_4$ ). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 8%.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,2%.

**Metais pesados** (em Pb). Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder ao *En-*

*saio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm ou 0,004%.

**Arsênio** (em As). Transferir 1 g de amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é 1 ppm ou 0,0001%.

**Chumbo, cobre, estanho, zinco.** Por *Espec-trofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eri-trosina*. Os limites máximos são: 10 ppm de chumbo (em Pb); 20 ppm de cobre (em Cu); 250 ppm de estanho (em Sn) e 50 ppm de zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{cm}) = 442,5$  em 507 nm quando não se dispuser de padrão comparati-vo de pureza conhecida em base anidra. Calcular

o teor do corante pela expressão:  $A \times 100/442,5 \times p = \%$ . Ponceau 4R em que  $A =$  absorvância da diluição da amostra em 507 nm na diluição efetuada e  $p =$  peso da amostra em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número do lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação da ingestão diária aceitável* (IDA): 0 a 4 mg/kg de peso corporal (recomendação FAO, 1983).

## PONCEAU 4R LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal trissódico do ácido 2-hidroxi-1-(4-sulfonato-1-naftilazo)naftaleno-6,8-dissulfônico sobre substrato de alumina.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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.** Solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M* na concentração de 1 mg em 100 ml, deve apresentar espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao de espectro de Ponceau 4R padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 507, 332, 245 e 215 nm e mínimos em 375, 300 e 238 nm. Proceder como descrito em *A* na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

**B.** Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por cromatografia em camada delgada, conforme descrito para a monografia *Ponceau 4R*, utilizando as seguintes soluções:

*Solução (1):* 0,25 g de laca em 10 ml hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 50 mg de Ponceau 4R padrão em 10 ml hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a solução (2) a 2% com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a solução (1) a 2% com o mesmo diluente.

Aplicar 2  $\mu$ l das soluções (1), (2), (3) e (4), conforme descrito na monografia *Ponceau 4R*. A mancha principal das soluções (1) e (2) devem ter *R<sub>f</sub>*, cor e intensidade semelhantes, e as manchas subsidiárias não devem ter intensidade superior a 2%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

### IMPUREZAS

**Cloreto e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g da laca, agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é de 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

### DOSEAMENTO

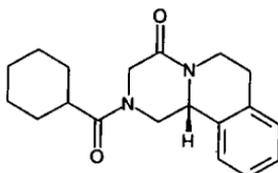
Preparar a amostra como em *Identificação*. Efetuar a leitura da absorvância em 507 nm contra diluente usado como o branco. Calcular o teor de corante pela expressão:  $A \times 100/442,5 \times p = \%$  Ponceau 4R na laca (*p/p*), em que *A* = absorvância de diluição da amostra em 507 nm na diluição efetuada e *p* = peso da amostra em gramas. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante (*p/p*) declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Por receber a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio e a concentração do corante.

## PRAZIQUANTEL

Praziquantelum



e enantiômero

 $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 

312,41

1031.01-5

2-(cicloexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11-*b*-hexaidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]-isoquinolina-4-ona

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101% de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  calculados em relação à substância seca.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó ou cristais brancos e inodoros.

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

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): entre 136-140 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**Espectrofotometria no infravermelho.** (V.2.14.-4) O espectro de absorção no infravermelho de amostra, previamente seca, dispersa em brometo de potássio, exibe máximos somente nos mesmos comprimentos de onda que a preparação idêntica obtida com praziquantel padrão.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** *Substância A:* 2-benzoil-1,2,3,6,7,11-*b*-hexaidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]-isoquinolina-4-ona; *Substância B:* 2-(cicloexilcarbonyl)-2,3,6,7-tetraido-4*H*-pirazino [2,1-*a*]-isoquinolina-4-ona; *Substância C:* 2,9-*N*-formilexaidroipuroil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-1-ona. Não deve apresentar mais que 0,2% de cada uma das *substâncias A, B e C.*

**Solução de referência:** dissolver quantidade exatamente pesada das *substâncias A, B e C* na fase móvel de modo a obter solução única, contendo cerca de 0,04 mg/ml de cada substância.

**Solução amostra:** transferir exatamente cerca de 0,2 g para balão volumétrico de 10 ml, dissolver na fase móvel e completar o volume com o mesmo solvente.

Utilizar fase móvel e sistema cromatográfico descritos no *Doseamento*. Injetar separadamente volumes iguais (cerca de 10  $\mu$ l) da *solução de referência* e da *solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir a resposta dos picos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 minutos para a *substância A*, 1,0 minuto para

praziquantel, 1,8 minuto para a substância B e 2,1 minutos para a substância C. Calcular as porcentagens de A, B e C e praziquantel na amostra através da fórmula:  $1000 C/m (Ra/Rp)$ , em que C = concentração, em mg/ml, da solução de referência; m = massa, em mg de amostra utilizada na preparação da solução. amostra; Ra = respostas dos picos da solução amostra e Rp = respostas dos picos da solução de referência.

#### IMPUREZAS

**Metais pesados** (V.3.2.3 - método II). No máximo 0,002%.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). No máximo 0,1%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Dessecar a 50 °C, sob vácuo (pressão não superior a 5 mm Hg), sob pentóxido de fósforo, por duas horas. Não deve perder mais que 0,5% de seu peso.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), empregando cromatógrafo líquido de alta eficiência provido de detector espectrofotométrico, a 210 nm, e coluna cromatográfica de octadecilsilano quimicamente ligado a sílica porosa com tamanho de partículas de 10 mm, medindo 25 cm x 4 mm; mistura desgasificada de acetonitrila-água (60:40) como fase móvel; fluxo a 1,5 ml/minuto.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de praziquantel padrão na fase móvel e diluir para obter solução contendo 0,4 mg/ml.

**Solução amostra:** transferir cerca de 40 mg exatamente pesados para balão volumétrico de 20 ml, dissolver e completar o volume com fase móvel. Transferir 10 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com a fase móvel. Injetar o padrão e registrar as respostas dos picos. O fator resolução não deve ser maior que 1,5 e o desvio padrão relativo de injeções replicadas não deve ser maior que 1%. Injetar separadamente volumes iguais (cerca de 10 ml) das soluções padrão e amostra no cromatógrafo, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos maiores. Calcular, em mg, a quantidade de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  na amostra através da fórmula:  $100 C(Ra/Rp)T$ , em que C = concentração em mg/ml de praziquantel padrão na preparação do padrão; Ra = respostas dos picos da solução de amostra; Rp = respostas dos picos de solução padrão e T = teor do praziquantel padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

## COMPRIMIDOS DE PRAZIQUANTEL

Os comprimidos de praziquantel contêm, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% do valor declarado de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**Cromatografia em camada delgada** (V.2.17.1). Transferir comprimidos pulverizados, em quantidade equivalente a cerca de 30 mg de praziquantel para tubo de centrifuga, adicionar 5 ml de metanol, agitar por 5 minutos e centrifugar. Utilizar o sobrenadante límpido como *solução amostra*. Aplicar, separadamente, 10  $\mu$ l da *solução amostra* e da *solução padrão* em metanol na concentração de 6 mg/ml sobre placa recoberta com sílica-gel na espessura de 0,25 mm. Desenvolver o cromatograma em câmara não saturada, utilizando acetato de etila como fase móvel, até que esta percorra cerca de 8 cm. Remover a cromatoplaça da câmara, secar ao ar e examinar à luz ultravioleta em 254 nm. A mancha principal do cromatograma da amostra corresponde à mancha obtida com a *solução padrão*.

### CARACTERÍSTICAS

**Teste de desintegração** (V.1.4.10). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de conteúdo** (V.1.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio líquido:** 900 ml de ácido clorídrico 0,1 M contendo 2 mg de laurilsulfato de sódio por ml.

**Aparelho:** cesta, 50 rpm.

**Tempo:** 30 minutos.

**Preparação do padrão:** dissolver praziquantel padrão em metanol de modo a obter solução cuja concentração seja  $L/90$  mg por ml, onde  $L$  é a

quantidade de praziquantel declarada para cada comprimido. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, diluir e completar o volume com o meio de dissolução.

**Procedimento:** determinar a quantidade de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  dissolvida comparando a absorvância no ultravioleta (V.2.14.-3) da *solução amostra* filtrada com a absorvância da *solução padrão* no comprimento de onda do máximo em torno de 263 nm.

**Tolerância:** no mínimo, 75% da quantidade declarada de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  devem estar dissolvidos em 30 minutos.

### DOSEAMENTO

Proceder como descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4.), empregando as condições e o *Procedimento* descritos em *Doseamento para Praziquantel*.

**Solução padrão:** pesar exatamente praziquantel padrão e dissolvê-lo em fase móvel de modo a obter solução contendo cerca de 0,18 mg/ml.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar finamente não menos que 20 comprimidos. Transferir a porção exatamente pesada do pó, equivalente a cerca de 0,15 g de praziquantel, para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 70 ml da fase móvel, agitar em banho de ultra-som por 5 minutos, completar o volume com fase móvel, agitar e filtrar. Transferir alíquota de 3 ml do filtrado para balão volumétrico de 25 ml, completar o volume com fase móvel e agitar.

Calcular a quantidade, em mg, de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  na amostra de comprimidos pela fórmula:  $2500(C/3)$  ( $Ra/Rp$ ), em que  $C$  = concentração, em mg por ml, de praziquantel padrão;  $Ra$  = respostas dos picos da solução de amostra;  $Rp$  = respostas dos picos da solução de padrão.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## PROPILENOGLICOL

Glycol propylenicum



$C_3H_8O_2$   
Propano-1,2-diol

76,09

1638. 01-7

Contém, no mínimo, 99,5 % de  $C_3H_8O_2$ .

esverdeada e não mais que 0,05 ml de solução de hidróxido de sódio 0,1 M SV é necessário para virar a cor da solução para azul.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso, límpido e incolor, com fraco sabor característico e praticamente inodoro; higroscópico.

## IMPUREZAS

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol 96%, acetona, clorofórmio e éter. Miscível com diversos óleos essenciais, mas imiscível com óleos fixos.

**Cloreto (V.3.2.1).** 1 ml contém menos cloreto que 0,10 ml de solução de ácido clorídrico 0,02 M (0,007%).

## Constantes físico-químicas

**Sulfato (V.3.2.2).** 5 ml contém menos sulfato que 0,30 ml de solução de ácido sulfúrico 0,02M (0,006%).

**Ponto de ebulição:** 184-189 °C (V.2.3).

**Arsênio (V.3.2.5).** No máximo 3 ppm ou 0,0003%.

**Índice de refração:** 1,431 a 1,433 (V.2.6).

**Densidade relativa:** 1,035 a 1,040 (V.2.5).

**Metais pesados (V.3.2.3).** Misturar 3 ml com 12 ml de água. 12 ml desta solução atendem ao *Ensaio-limite para metais pesados* (5 ppm). Usar a solução padrão de chumbo (1 ppm Pb) para preparar o padrão.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 ml da substância em 5 ml de piridina e adicionar 2 g de cloreto de 4-nitrobenzoila finamente triturado. Ferver durante 1 minuto e adicionar a 15 ml de água com agitação. Filtrar, lavar o precipitado sucessivamente com 20 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio e com 20 ml de água e secar. Recrystalizar de etanol (80%) a quente, filtrando ainda quente. A faixa de fusão (V.2.2) dos cristais, após secagem entre 100-105 °C, é de 123-128 °C.

**Substâncias oxidáveis.** A 10 ml adicionar 5 ml de água, 2 ml da solução de iodeto de potássio M e 2 ml de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso em frasco tampado e protegido da luz durante 15 minutos. Titular o iodo liberado com tiosulfato de sódio 0,05 M SV, usando 1 ml de solução de amido como indicador. Deve ser consumido, no máximo, 0,2 ml da solução titulante.

B. O espectro de absorção no infravermelho (V.14.2.-4) de filme fino apresenta valores máximos nos mesmos comprimentos de onda de preparação similar feita com polietilenoglicol padrão.

**Substâncias redutoras.** Misturar 1 ml com 1 ml de amônia 6 M e aquecer em banho-maria a 60 °C durante 5 minutos. Ao ser retirada do banho, a solução não deve apresentar coloração amarela. Adicionar, imediatamente, 0,15 ml de nitrato de prata 0,1 M. A solução deve manter-se inalterada num intervalo de 5 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez (V.3.2.5).** Misturar 10 ml da substância com 40 ml de água e adicionar 0,1 ml de azul de bromotimol (SI). A solução torna-se amarelo-

**Água (V.2.20.1)** No máximo 0,2%. Titular tomada de ensaio de 5 g, conforme descrito no *Método volumétrico*.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Incinerar 50 g. Resfriar, umedecer o resíduo com ácido sulfúrico e repetir o procedimento. A massa de resíduo não deve exceder 5 mg (0,01%).

#### DOSEAMENTO

Por *Cromatografia a gás (V.2.17.5)*, empregando cromatógrafo a gás provido de detetor de condutividade térmica e coluna empacotada de 1 m x 4 mm com 5% de G16 (polietilenoglicol de alto peso molecular, cerca de 15.000, associado a diepóxido), em suporte S5 (polímero de tetrafluoretileno de alto peso molecular, com 20 a 40 mesh). A temperatura do injetor deve ser ajustada para 240 °C, a temperatura do detetor para 250 °C e a temperatura da coluna programada para incrementos de 5 °C por minuto, entre 120-200 °C. Hélio ou nitrogénio purificado podem ser usados como gases de arraste. O tempo de retenção aproximado é de 5,7 minutos. Os três isôme-

ros de dipropilenoglicol, quando presentes, apresentam tempos de retenção de 8,2, 9,0 e 10,2 minutos, respectivamente.

*Procedimento:* injetar volume adequado, normalmente cerca de 10 µl, no cromatógrafo e registrar o cromatograma. Calcular a percentagem dividindo a área do pico de propilenoglicol pela soma das áreas de todos os picos, exceto os correspondentes a ar e água, e multiplicar por 100.

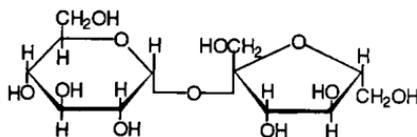
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico, solvente, agente plasticizante e umectante.

## SACAROSE

*Saccharum* $C_{12}H_{22}O_{11}$ 

342,30

5976.01-4

 $\beta$ -D-frutofuranosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido

Açúcar obtido de *Saccharum officinarum* Linné (Fam. Gramineae), *Beta vulgaris* Linné (Fam. Chenopodiaceae) e outras fontes.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais, pó cristalino ou massa cristalina branca ou incolor, inodora e doce.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água fria e mais ainda em água quente, facilmente solúvel em etanol a 70%, insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

## Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): +66,2° a +66,8°.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água-metanol-ácido acético glacial-cloreto de etileno (10:15:25:50) como fase móvel. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver 10 mg em mistura de 2 volumes de água e 3 volumes de metanol. Completar o volume para 20 ml.

**Solução (2):** dissolver 10 mg de sacarose padrão em mistura de 2 volumes de água e 3 volumes de metanol. Completar o volume para 20 ml.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de padrões de glicose, lactose, frutose e sacarose em mistura de

2 volumes de água e 3 volumes de metanol e completar para 20 ml.

Aplicar separadamente na placa 2  $\mu$ l de cada uma das soluções preparadas, secando cada ponto de aplicação. Desenvolver o cromatograma até que a frente da fase móvel ascenda 17 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa da cuba e secar em ar quente. Nebulizar com solução a 0,5% de timol em mistura de 95 ml de etanol e 5 ml de ácido sulfúrico. Aquecer a placa a 130 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida no cromatograma da *solução (1)* é similar em posição, cor e tamanho à mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*. O cromatograma da *solução (3)* deve apresentar quatro manchas claramente separadas entre si.

B. Dissolver 150 g em água destilada livre de dióxido de carbono e completar o volume para 300 ml (*solução S*). Diluir 1 ml para 100 ml com água. A 5 ml desta solução adicionar 2 ml de solução de hidróxido de sódio 2 M recém-preparada e 0,15 ml de solução de sulfato de cobre 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 ferver e adicionar 4 ml de solução de hidróxido de sódio 2 M. Forma-se imediatamente precipitado cor laranja.

## ENSAIOS DE PUREZA

A *solução S*, preparada conforme instruído no item B da *Identificação*, deve ser límpida

(V.2.16), inodora e não mais intensamente colorida que solução de comparação composta de 5 ml de solução de referência de cor (SC) "F" diluídos para 20 ml de água (V.2.12)

**Acidez ou Alcalinidade.** A 10 ml de solução S adicionar 0,3 ml de fenolftaleína SI. A solução deve ser incolor. Não mais que 0,3 ml de solução de hidróxido de sódio 0,01 M devem ser necessários para que ocorra viragem do indicador para róseo.

#### IMPUREZAS

**Substâncias coloridas.** Filtrar 100 ml da solução S através de placa de vidro com poro médio de 1  $\mu$ m e diâmetro de 24 mm. O filtro não deve se colorir de azul.

A 100 ml de solução S contida em tubo de ensaio adicionar 1 ml de ácido hipofosforoso diluído SR. Tampar o tubo. Nenhum odor desagradável deve ser percebido dentro de 1 hora.

Quando examinada sob luz ultravioleta (V.2.14) a 365 nm, a solução S não deve apresentar fluorescência mais intensa que solução de referência contendo 0,4 ppm de sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,005 M.

**Dextrinas.** A 2 ml de solução S 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 deve permanecer amarela.

**Glicose e açúcar invertido.** Dissolver 20 g em água, completar o volume para 100 ml e filtrar, se necessário. Transferir 50 ml do líquido limpo para bquer de 250 ml, adicionar 50 ml de solução alcalina de tartarato cúprico (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. Secar a 105 °C por 1 hora. O peso de óxido cuproso não deve exceder a 112 mg.

**Sulfitos.** Dissolver 5 g em 40 ml de água, adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e completar para 50 ml com água. A 10 ml desta solução adicionar 1 ml de solução de ácido clorídrico 3 M, 2 ml de fucsina descorada SR e 2 ml de solução de formaldeído a 0,5% (V/V). Deixar em repouso por 30 minutos e medir a absorvância (V.2.14) no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 583 nm. Preparar padrão de comparação dissolvendo 76 mg de metabisulfito de sódio em água e completar para 50 ml. Diluir 5 ml desta solução para 100 ml com água. A 3 ml desta solução adicionar 4 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e diluir para 100 ml com água. Imediatamente adicionar a 10 ml desta solução 1 ml de solução de ácido clorídrico 3 M, 2 ml de fucsina descorada SR e 2 ml de solução de formaldeído a 0,5% (V/V). Deixar em repouso por 30 minutos e medir a absorvância no comprimento de onda de máxima absorção, em cerca de 583 nm. Utilizar como branco solução preparada da mesma maneira usando 10 ml de água. A absorvância da solução amostra não deve ser maior que a do padrão (15 ppm de SO<sub>2</sub>).

**Bário.** A 10 ml de solução S adicionar 1 ml de ácido sulfúrico 4 M. Após 1 hora, qualquer opalescência na solução não deve ser mais intensa que a de solução de 1 ml de água destilada em 10 ml de solução S.

**Metais pesados.** Deve satisfazer o *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3). O limite é 0,0005% ou 5 ppm.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Dissolver 5 g em 5 ml de água, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico, evaporar até a secura e incinerar até peso constante. Não deve resultar mais que 1 mg (0,02%) de cinzas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Agente de revestimento, diluente para cápsulas e comprimidos, excipiente para xaropes.

## SENE

*Sennae folium et fructus**Senna alexandrina* P. Miller - LEGUMINOSAE

A droga é constituída por frutos dessecados, contendo, no mínimo, 4% de derivados hidroxiantracênicos, calculados em senosídeo A, ou pelos folíolos dessecados contendo, no mínimo, 2,5% de heterósidos, calculados como senosídeo B. Não deve ser utilizada antes de um ano após sua coleta.

entrelaçadas, de paredes espessas. Sementes com camada subepidérmica de células em paliçada e parede externa espessa; endosperma composto de células poliédricas com paredes mucilaginosas.

## NOMES POPULARES

Sené de Alexandria, sené de Cartum, sené de Tinnevelly, sené da Índia.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Possui odor peculiar, sabor amargo e adstringente.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DO FRUTO

Vagens reniformes achatadas, verdes a castanho-esverdeadas nas bordas, castanho escuro na área central, medindo aproximadamente 35 a 60 mm de comprimento e 14 a 20 mm de largura. Pontos estilares em uma das extremidades, pedúnculo curto na outra. Contém de cinco a oito sementes achatadas ou ovoides, verdes a castanho-pálidas, com camada contínua ou incompleta de saliências sinuosas no ápice.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO FRUTO

Epicarpo com células isodiamétricas, recobertas por espessa camada de cutícula, estômatos ocasionais, anomocíticos ou paracíticos, e poucos tricomas cônicos, unicelulares e papilosos; hipoderme com células colenquimatosas. Mesocarpo composto por tecido parenquimatoso, com camada de cristais prismáticos de oxalato de cálcio; feixes vasculares circundados por bainha de fibras, que podem conter cristais prismáticos de oxalato de cálcio. Endocarpo constituído de fibras

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ DO FRUTO

Epicarpo com células poligonais e pequeno número de tricomas cônicos papilosos e estômatos ocasionais, anomocíticos ou paracíticos; fibras em duas camadas cruzadas contendo bainha de cristais prismáticos de oxalato de cálcio. Sementes com células em paliçada características e endosperma com células estratificadas. Cristais prismáticos de oxalato de cálcio freqüentes.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DO FOLÍOLO

Folíolos verde-acinzentados a verde-acastanhados, finos, frágeis, lanceolados, mucronados, assimétricos na base, de 15 a 50 mm de comprimento e 5 a 20 mm de largura, com largura máxima logo abaixo da porção mediana. Limbo levemente ondulado, ambas as faces cobertas com tricomas finos e curtos, nervação penínérvea, visível principalmente na face inferior. Nervuras laterais em ângulo de aproximadamente 60°, com a nervura central e anastomosadas na margem.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO FOLÍOLO

Organização isobilateral; células epidérmicas poligonais com paredes anticliniais retas, contendo, freqüentemente, mucilagem; coram-se de rosa com solução de vermelho de rutênio. Tricomas unicelulares geniculados próximo à base, de até 250 µm de comprimento, com paredes papilosas e com a base circundada por células epidérmicas radiais; estômatos paracíticos, parênquima paliçádico interrompido na nervura central, onde é substituído por colênquima. Feixe vascular envolto por bainha esclerenquimática aberta (ausente

na região oposta ao xilema), sendo esta seguida de células contendo cristais prismáticos de oxalato de cálcio. Estes mesmos cristais acompanham as nervuras secundárias e podem ocorrer no mesófilo.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ DO FOLÍOLO

Células epidérmicas poligonais; estômatos paracíticos; tricomas unicelulares cónicos, geniculados, com paredes papilosas, isolados ou fixados sobre fragmentos da epiderme. Fragmentos de feixes vasculares com bainha de fibras e de células com cristais prismáticos de oxalato de cálcio. Agrupamentos de cristais isolados ou em fragmentos do parênquima.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A 25 mg da droga pulverizada (180  $\mu$ m) 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 a secura, esfriar e alcalinizar com hidróxido de amônio. Desenvolve-se coloração avermelhada.

B. Mediante microsublimação, obtém-se, inicialmente, gotículas amareladas, as quais tomam aspecto cristalino. Este sublimado, quando tratado com hidróxido de potássio alcoólico 5% (p/V), produz coloração róseo-avermelhada.

C. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250  $\mu$ m, como suporte, e mistura de *n*-propanol-acetato de etila-água (40:40:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, na cromatoplaça 10  $\mu$ l da *solução amostra* e da *solução de referência*.

*Solução amostra*: aquecer à ebulição 0,5 g da droga pulverizada com 10 ml de mistura de etanol e água (1:1). Filtrar.

*Solução de referência*: dissolver 2,5 mg de senosídeo A e 2,5 mg de senosídeo B em 2,5 ml da fase móvel utilizada para cromatografia, aquecendo-se ligeiramente, se necessário.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 10 cm. Evaporar os solventes ao ar por 5 minutos. Nebulizar a cromatoplaça com solução de ácido

nítrico a 25% (p/V) e aquecer por 10 minutos a 120 °C. Deixar esfriar e nebulizar com solução de hidróxido de potássio a 5% (p/V) até o aparecimento de manchas. Observam-se, com a *solução amostra*, entre outras, duas manchas castanho amareladas de *Rf* de 0,1 a 0,2 (senosídeo B) e de 0,3 a 0,4 (senosídeo A), que devem corresponder aos *Rf* das manchas da *solução referência*. Além destas manchas, observam-se duas outras, imediatamente acima das primeiras, de cor castanho-purpúrea pálida, correspondentes ao senosídeo C (*Rf* de 0,5 a 0,7) e ao senosídeo D (*Rf* próximo a 0,45).

## ENSAIOS DE PUREZA

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 12%.

Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5). No máximo 3%.

*Matérias estranhas* (V.4.2.2). No máximo 3% para os frutos e 5% para folíolos. Os folíolos não devem conter partes de *Cassia acuminata* (*C. auriculata*), que pode ser caracterizada da seguinte forma: colocar 50 fragmentos de folíolos sobre vidro de relógio ou placa de petri e adicionar uma gota de ácido sulfúrico a 80% (p/V). Não deverá se desenvolver coloração vermelho-carmim. Introduzir em tubo de ensaio 0,2 g da droga pulverizada e 3 ml de etanol. Agitar durante 3 minutos, filtrar e juntar cerca de 0,2 g de carvão ativado. Agitar e filtrar. Juntar ao filtrado volume igual de ácido sulfúrico a 33% (p/V). Não deverá se desenvolver coloração vermelha a frio e nem após aquecimento por 1 minuto em banho-maria.

## DOSEAMENTO

Em balão de 100 ml, pesar exatamente cerca de 0,15 g da droga dessecada e pulverizada (180  $\mu$ m). Juntar 30 ml de água, misturar e pesar. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 15 minutos, mantendo o nível de água do banho-maria acima do nível de líquido no balão. Deixar esfriar. Pesar, restabelecer o peso original com água e centrifugar. Tomar 20 ml do líquido sobrenadante e transferir para funil de separação de 250 ml. Adicionar uma gota de ácido clorídrico 2 *M*. Agitar três vezes com 15 ml de clorofórmio. Rejeitar a fase clorofórmica. Centrifugar a camada aquosa e transferir 10 ml do líquido sobrenadante para balão de 100 ml com boca esmerilhada. Ajustar o pH da solução a 7,0-8,0 com cerca de 0,2 ml da solução de carbonato de sódio a 5% (p/V). Juntar 20 ml da solução de cloreto férrico-

hexa-hidratado a 10,5% (p/V). Misturar e aquecer sob refluxo em banho-maria por 20 minutos. Adicionar 1 ml de ácido clorídrico e manter o aquecimento por 20 minutos, agitando frequentemente, até a dissolução do precipitado. Resfriar, transferir a mistura para funil de separação. Agitar três vezes com 25 ml de éter, previamente utilizado para lavar o balão. Reunir os extratos etéreos e lavar duas vezes com 15 ml de água. Transferir a camada etérea para balão volumétrico e completar o volume para 100 ml com éter. Tomar 10 ml desta solução e evaporar à secura. Dissolver o resíduo em 10 ml de acetato de magnésio a 0,5% (p/V) em metanol. Filtrar, se necessário, em funil de vidro poroso. Dissolver separadamente 0,1 g de diidroxiantraquinona em 250 ml de éter. Tomar 5 ml desta solução e completar a

100 ml com o mesmo solvente. Evaporar à secura 5 ml da solução e dissolver o resíduo em 10 ml de acetato de magnésio a 0,5% (p/V) em metanol. Medir imediatamente a absorvância das duas soluções a 515 nm em cubeta com espessura de 1 cm, utilizando metanol como branco. Calcular o teor, em senosídeo B, tomando 240 como valor de absorvância específica, utilizando a relação:  $A \times 1,25/m = \%$  de senosídeo B, em que  $A$  = absorvância a 515 nm e  $m$  = massa da amostra, em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## SOMATROPINA

*Somatropinum*C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>306</sub>S<sub>7</sub>

22.121

4514.01-7

Proteína constituída de 191 resíduos de aminoácidos e estrutura do componente principal do crescimento, produzido pela hipófise humana. Contém, no mínimo, 91% e, no máximo, 105% do valor declarado em relação à substância dessecada.

## PRODUÇÃO

Somatropina é produzida pelo método do DNA recombinante (rDNA). Durante o processo de produção, deve ser demonstrado, através de ensaio biológico baseado no crescimento, que o princípio ativo representa atividade biológica de não menos que 2,5 UI/mg.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou quase branco.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Examinar o perfil eletroforético obtido no *Teste focalização isoeétrica*. O perfil da posição da banda principal obtida com a *Solução amostra (a)* corresponde àquele da *Solução padrão*. A *Solução amostra (c)* deve apresentar uma única banda predominante.

B. Examinar os cromatogramas obtidos no *Teste de proteínas relacionadas*. O tempo de retenção do pico principal da *Solução amostra (a)* deve ser similar àquele da *Solução padrão (a)*.

C. Examinar o cromatograma obtido no *Ensaio*. O tempo de retenção do pico principal da *Solução amostra(a)* deve ser similar àquele da *Solução padrão*.

D. Mapeamento triptico por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector UV no comprimento de onda de 214 nm, coluna de aço inoxidável com 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica octadecilsilano para cromatografia (5 µm a 10 µm). A velocidade de fluxo da fase móvel é aproximadamente 1 ml por minuto. A fase móvel é constituída pela mistura das fases móveis (a) e (b), preparadas do seguinte modo:

*Fase móvel (a)*: diluir 1 ml de ácido trifluoracético para 1000 ml com água.

*Fase móvel (b)*: diluir 1 ml de ácido trifluoracético em 100 ml de água e completar o volume até 1000 ml com acetoneitrila. Filtrar e desgasificar. Usar o gradiente que segue:

Tempo (minutos)	Fase móvel (a) (% V/V)	Fase móvel (b) (% V/V)
0	100	0
20	80	20
40	75	25
65	50	50

*Solução tampão*: dissolver 0,294 g de cloreto de cálcio e 12,11 g de *tris* (hidroximetil) aminometano em água. Ajustar o pH para 8,5 com ácido acético e completar o volume com água.

*Solução amostra*: dissolver a amostra em *solução tampão*, para obter a concentração de 2 mg

de somatropina por ml. Preparar solução recente de tripsina 0,1% (p/V) (para mapeamento triptico) em tampão acetato pH 5,0 adicionar 30 µl desta em 1 ml da *solução-amostra* em tubo de ensaio de polipropileno. Tampar o tubo e colocá-lo em banho-maria a 37 °C por 4 horas. Remover

do banho-maria e interromper a reação imediatamente pela adição de 200 µl de ácido acético glacial.

**Solução padrão:** preparar de modo análogo ao descrito para a *solução amostra*, usando, porém, somatropina padrão. Estabilizar a coluna com *fase móvel (a)* por, pelo menos, 15 minutos. Fazer corrida controle usando o gradiente acima mencionado e continuar a eluição, aumentando progressivamente, durante 5 minutos, a proporção da *fase móvel (b)* para 80%.

Estabilizar a coluna novamente com a *fase móvel (a)* por 15 minutos. Injetar, separadamente, 100 µl de cada solução. No final do gradiente e antes da próxima injeção, aumentar a proporção da *fase móvel (b)* para 80% durante 5 minutos e estabilizar a coluna com *fase móvel (a)* por 15 minutos. O perfil do cromatograma da *solução amostra* corresponde àquele da *solução padrão*. O teste não é válido se os cromatogramas não forem qualitativamente similares entre si e ao cromatograma padrão.

## TESTES

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Deve conter, no máximo, 5 UE/mg de somatropina.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumprir o teste.

**Proteínas derivadas da célula hospedeira.** Analisar por método de ensaio validado.

**DNA derivado do vetor e da célula hospedeira.** Analisar por método de ensaio validado.

**Água (V.2.17.5).** No máximo 10% (p/p), determinada por cromatografia a gás, usando metanol anidro como padrão interno. Usar vidraria seca, que pode ser tratada com silicone. O procedimento cromatográfico pode ser executado usando detector de condutividade térmica mantido a 150 °C, coluna de aço inoxidável com 1 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com copolímero estireno-divinilbenzeno (180 µm a 250 µm) e mantida a 120 °C.

**Solução padrão interno:** diluir 15 µl de metanol anidro para 100 ml com isopropanol.

**Solução amostra (a):** suspender 1 mg da substância a ser analisada em 0,1 ml de isopropanol. Agitar durante 30 minutos e centrifugar; usar o líquido sobrenadante.

**Solução-amostra (b):** suspender 1 mg da substância a ser analisada em 0,1 ml de *solução padrão interno*. Agitar por 30 minutos, centrifugar e usar o líquido sobrenadante limpo.

**Solução padrão:** adicionar 10 µl de água para 50 ml de *solução padrão interno*.

Injetar volume selecionado de cada solução. Calcular o conteúdo de água, considerando sua densidade a 20 °C como 0,997 g/ml, e levando em conta qualquer água detectável na *solução padrão interno*.

**Focalização isoclérica (V.2.22).** O procedimento da focalização isoclérica pode ser executado usando gel pré-polimerizado, 245 mm x 110 mm x 1 mm, com pH na faixa de 4,0 a 6,5. A solução de calibração do ponto isoclérico deve ter pH na faixa de 2,5 a 6,5.

**Solução amostra (a):** diluir a substância a ser examinada em solução de bicarbonato de amônio 0,395% (p/V), para obter solução com concentração de 2 mg de somatropina por ml.

**Solução amostra (b):** diluir 0,1 ml da *solução amostra (a)* para 1,5 ml com solução de bicarbonato de amônio 0,395% (p/V).

**Solução amostra (c):** misturar 0,1 ml da *solução amostra (a)* com 0,1 ml da *solução padrão*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade de somatropina padrão em água para obter a concentração de 2 mg de somatropina por ml.

**Solução descorante:** misturar 8 volumes de ácido acético, 25 volumes de etanol e 67 volumes de água desionizada. Homogeneizar.

**Solução corante:** dissolver 0,115 g de azul brilhante em 100 ml de *solução descorante*. Homogeneizar.

Aplicar separadamente no gel 15 µl de cada *solução amostra (a)*, *(b)* e *(c)* e da *solução padrão*. Usar como solução anódica ácido glutâmico 14,71% (p/V) em ácido fosfórico 5% (p/V) e como solução catódica beta-alanina 8,91% (p/V). Ajustar as condições de operação para 2000 V e 25 mA. Deixar a focalização ocorrer durante 2 horas e 30 minutos sob voltagem constante. Submergir o gel durante 30 minutos em solução contendo ácido tricloroacético 11,5% (p/V) e ácido sulfossalicílico 3,45% (p/V) e em seguida, por 5 minutos na *solução descorante*. Corar o gel por

imersão na *solução corante* a 60 °C por 10 minutos. Em seguida, colocar o gel na *solução descorante* até que o excesso de corante seja removido. O teste não é válido se a distribuição das bandas na solução de calibração do ponto isoelétrico não corresponder às indicações do fabricante. O perfil eletroforético obtido com a *solução padrão* deve conter banda principal com ponto isoelétrico de aproximadamente 5 e banda menor, levemente ácida, de, aproximadamente, 4,8. No perfil eletroforético da *solução amostra (a)* nenhuma banda, exceto a principal, é mais intensa que a banda principal da *solução amostra (b)*.

**Proteínas relacionadas.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector UV, no comprimento de onda de 220 nm, coluna de aço inoxidável com 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel butilsilano para cromatografia (5 µm a 10 µm), mantida a 45 °C e mistura *n*-propanol-*solução tampão* (29:71), como fase móvel, e velocidade de fluxo de 0,5 ml por minuto.

*Solução tampão:* dissolver 6,057 g de tris(hidroxiometil)aminometano em 1000 ml em água. Se necessário, ajustar o pH para 7,5 com ácido clorídrico.

*Solução amostra (a):* dissolver quantidade de amostra em *solução tampão* para obter a concentração de 2 mg de somatropina por ml.

*Solução amostra (b):* diluir 100 µl da *Solução amostra (a)* para 2 ml com *solução tampão*.

*Solução padrão (a):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de padrão de somatropina em *solução tampão* para obter concentração conhecida de 2 mg/ml.

*Solução padrão (b):* dissolver quantidade pesada de padrão de somatropina, em *solução tampão* para obter concentração conhecida de 2 mg/ml. Adicionar solução recém-preparada de peróxido de hidrogênio para obter a concentração final de 0,01% (V/V) e deixar em repouso a 4 °C por 5 horas. Adicionar 4,5 mg de L-metionina por ml de solução. Manter as soluções de 2-8 °C e usá-las em 24 horas.

**Procedimento:** injetar 20 µl da *solução padrão (a)*. Se necessário, ajustar a concentração de *n*-propanol na fase móvel para que o tempo de retenção do pico principal seja 33 ± 3 minutos. Injetar 20 µl da *solução padrão (b)*. Identificar os

picos pelo cromatograma do padrão. O teste é válido se a resolução entre os picos correspondentes à somatropina e somatropina oxidada, calculada pela fórmula que segue, for, pelo menos, 1:  $R = (T_p - T_{po}) / (L_p + L_{po}) \times 2$ , em que  $T_p$  é o tempo de retenção do pico principal de somatropina,  $T_{po}$  é o tempo de retenção da somatropina oxidada,  $L_p$  é a largura do pico de somatropina em relação à linha base e  $L_{po}$  é a largura do pico de somatropina alterada em relação à linha base.

Injetar 20 µl de cada solução e registrar os cromatogramas por, pelo menos, 50 minutos. No cromatograma obtido com a *solução amostra (a)* a área de cada pico, exceto o principal e os correspondentes ao solvente, não deve ser maior do que a do pico principal no cromatograma da *solução amostra (b)* (5%); a soma das áreas de todos os picos, exceto o principal e os correspondentes ao solvente, deve ser, no máximo, o dobro da área do pico principal da *solução amostra (b)*.

**Dímeros e substâncias relacionadas de alto peso molecular.** Proceder conforme descrito no *Ensaio*.

Injetar 50 µl da *Solução amostra (b)*. Ajustar a sensibilidade do detector de modo que a altura do pico principal no cromatograma seja 50 a 70% do fundo de escala do registrador. A resolução, definida pela razão entre a altura acima da linha base do vale que separa os picos do monômero e dímero, e a altura do pico do dímero é menor que 0,6 (os tempos de retenção relativos ao monômero são, aproximadamente, 0,94 para o dímero e 0,87 para os polímeros). Efetuar, no mínimo, três injeções da *solução amostra (b)*: o teste não é válido se o desvio padrão relativo da área do pico principal for maior que 2,5%. Injetar 50 µl de cada *Solução amostra (a)* e *(b)*. No cromatograma da *solução amostra (a)*, a soma das áreas dos picos com tempo de retenção menor que o do pico principal não deve ser maior do que a área do pico principal da *solução amostra (b)* (4%)

## ENSAIO

Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector UV, a 214 nm, e coluna de aço inoxidável com, aproximadamente, 250 mm de comprimento e 9,4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel hidrofílica para cromatografia, adequada para fracionamento de proteínas globulares de massa molecular na faixa de 5000 a 60000. Como

fase móvel, empregar a solução de 3,95 g de bicarbonato de amônio em 1000 ml de água. Ajustar o pH para 7 com ácido fosfórico. Filtrar e degaseificar. A velocidade de fluxo da fase móvel é 0,6 ml por minuto.

*Solução amostra (a):* dissolver a amostra em solução de bicarbonato de amônio 0,395% (p/V) para obter concentração de 1 mg de somatropina por ml.

*Solução amostra (b):* diluir 200 µl de *solução amostra (a)* para 5 ml com solução de bicarbonato de amônio 0,395% (p/V).

*Solução padrão:* dissolver padrão de somatropina em solução de bicarbonato de amônio 0,395% (p/V) para obter concentração de 1 mg/ml.

*Procedimento:* injetar 50 µl da *solução padrão*. Ajustar a sensibilidade do detector de modo que a altura do pico principal corresponda a, pelo menos, metade do fundo de escala do registrador. Efetuar, no mínimo, três injeções da *solução padrão*. O ensaio não é válido se o desvio padrão

relativo da área do pico de somatropina for maior do que 2,5%. Injetar, alternadamente, 50 µl da *solução amostra (a)* e *solução padrão*. Calcular o conteúdo da somatropina sob análise a partir das áreas dos picos nos cromatogramas da *solução amostra (a)* e *solução padrão*, em relação ao conteúdo do padrão de somatropina.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, em refrigerador (2-8 °C).

#### ROTULAGEM

O rótulo deve declarar o conteúdo de somatropina em mg, especificar se a substância é esteril e cumpre o teste de endotoxinas bacterianas.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio do crescimento humano.

## SOMATROPINA INJETÁVEL

Preparação liofilizada e estéril de somatropina produzida a partir de DNA recombinante. A preparação purificada pode conter tampões e estabilizantes. A potência é de, no mínimo, 89% e, no máximo, 105% do valor declarado.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Examinar o perfil eletroforético obtido no *Teste focalização isoeétrica*. O perfil da posição da banda principal obtido com a *Solução amostra(a)* corresponde àquele da *Solução padrão*. A *Solução amostra(c)* apresenta uma única banda predominante.

B. Examinar os cromatogramas obtidos no *Teste de proteínas relacionadas*. O tempo de retenção do pico principal da *solução amostra (a)* é similar àquele obtido com a *solução padrão (a)*.

C. Examinar o cromatograma obtido no *Ensaio*. O tempo de retenção do pico principal da *solução amostra(a)* deve ser similar àquele da *solução padrão*.

### TESTES

**Água (V.2.17.5).** Contém, no máximo, 3% (p/p). Proceder como descrito para *Somatropina*.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9).** Contém, no máximo, 5 UE/mg de somatropina.

**Proteínas derivadas da célula hospedeira.** Analisar por método de ensaio validado.

**DNA derivado do vetór e da célula hospedeira.** Analisar por método de ensaio validado.

**Proteínas relacionadas.** Utilizar as condições descritas em *Somatropina*, exceto para o que segue:

*Solução amostra (b):* diluir 100 µl da *solução amostra (a)* para 1,5 ml com *solução tampão*.

**Procedimento:** injetar 20 µl de cada solução e registrar os cromatogramas por, pelo menos, 50

minutos. No cromatograma obtido com a *solução amostra (a)* a área de cada pico, exceto o principal e os correspondentes ao solvente, não é maior do que a do pico principal da *solução amostra (b)* (6,67%); a soma das áreas de todos os picos, exceto o principal e os correspondentes ao solvente, pode ser, no máximo, o dobro da área do pico principal da *solução amostra (b)*.

**Dímeros e substâncias relacionadas de alto peso molecular.** Proceder como descrito para *Somatropina*, exceto o que segue: injetar 50 µl de cada *solução amostra (a)* e (b). No cromatograma da *Solução amostra (a)* a soma das áreas dos picos com tempo de retenção menor que o do pico principal não deve ser maior do que a área do pico da *solução amostra (b)* (6,0%).

**Outros requisitos.** Deve atender aos requisitos de *Injetáveis (IV)*.

**Focalização isoeétrica.** Proceder como descrito para *Somatropina*.

### ENSAIO

Proceder como descrito para *Somatropina*. Calcular o conteúdo de somatropina injetável a partir das áreas dos picos nos cromatogramas da *solução amostra (a)* e *solução padrão*. A potência deve ser de, no mínimo, 89% e, no máximo, 105% em relação à declarada.

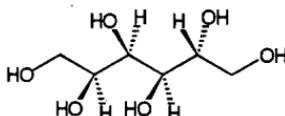
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, em refrigerador (2-8 °C).

### ROTULAGEM

No rótulo devem constar o conteúdo de somatropina em mg, sua equivalência em UI, o prazo de validade e as condições de armazenamento. Deve especificar que a preparação não pode ser agitada durante a reconstituição. Também, é necessário informar a composição e volume do líquido a ser adicionado para reconstituição e o período em que a solução pode ser usada.

**SORBITOL**  
*Sorbitolum*

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

182,2

1115.01-4

D-glucitol

Contém, no mínimo, 91% e, no máximo, 100,5%, calculado em relação a substância anidra. Pode conter pequenas quantidades de outros álcoois poliidrícos.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, higroscópico, branco, inodoro, de sabor doce refrescante.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, pouco solúvel em etanol 96%, metanol e em ácido acético. Praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A 6 ml de solução a 70%, adicionar 7 ml de metanol, 1 ml de benzaldeído e 1 ml de ácido clorídrico R. Agitar mecanicamente até aparecimento de cristais. Filtrar sob vácuo. Dissolver os cristais em 20 ml de água fervente contendo 1 g de bicarbonato de sódio, filtrar enquanto quente e esfriar o filtrado. Refiltrar sob vácuo, lavando com 5 ml de mistura de partes iguais de metanol e água. Secar ao ar. O derivado sorbitol monobenzilideno assim obtido, funde entre 174-179 °C (V.2.2).

**B.** Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1). Usar sílica-gel G como suporte e mistura de propanol-acetato de etila-água (70:20:10) como fase móvel. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver 50 mg em água e completar o volume para 20 ml.

**Solução (2):** dissolver 50 mg de sorbitol padrão em água e completar o volume para 20 ml.

Aplicar separadamente à placa 2 µl das soluções (1) e (2). Desenvolver o cromatograma, permitindo que a frente do solvente ascenda 17 cm acima da linha de base, remover a placa da cuba e secar ao ar. Nebulizar com solução de periodato de sódio a 0,2%. Secar a placa ao ar por 15 minutos e nebulizar com solução a 2% de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetilaniina em mistura com 20 volumes de ácido acético glacial e 80 volumes de acetona. A mancha principal obtida com a amostra é similar em posição, cor e tamanho à mancha obtida com o padrão.

**C.** Dissolver 5 g em água destilada isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 50 ml. A 3 ml adicionar 3 ml de solução recém-preparada de catecol a 10%, homogeneizar e juntar 6 ml de ácido sulfúrico. Homogeneizar novamente e aquecer brandamente por 30 segundos. Desenvolve-se coloração rosa, que indica presença de sorbitol.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto.** A solução preparada sob *Identificação*, ensaio C, deve ser límpida (V.2.16) e incolor (V.2.12).

**Acidez ou Alcalinidade.** A 10 ml da solução preparada sob *Identificação*, ensaio C, adicionar 10 ml de água isenta de dióxido de carbono. A 10 ml desta solução, acrescentar 0,05 ml de solução de fenoltaleína SI. Não mais que 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M devem ser necessários para viragem para róseo. A outros 10 ml da solu-

ção adicionar 0,05 ml de solução de vermelho de metila SI. Não mais que 0,3 ml de ácido clorídrico 0,01 M devem ser necessários para viragem para vermelho.

**Poder rotatório específico (V.2.8).** Dissolver 5 g da substância e 6,4 g de borato de sódio em 40 ml de água, deixar em repouso por 1 hora, agitando ocasionalmente, e diluir para 50 ml com água. Filtrar se necessário. O poder rotatório específico da solução resultante é +4,0° a +7,5°, calculado sobre substância anidra.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Não mais que 0,1%, determinadas em 2 g.

**Água (V.2.20.1)** Não mais que 1%, determinada em 2 g.

## IMPUREZAS

**Açúcares redutores.** Transferir, exatamente, cerca de 7 g da substância para béquer de 400 ml contendo 35 ml de água e dissolver. Adicionar 50 ml de solução alcalina de tartarato cúprico SR, cobrir o béquer com vidro de relógio, e aquecer a mistura de modo que ferva em aproximadamente quatro minutos e continuar a fervura por exatamente dois minutos. Recolher o precipitado de óxido cuproso em filtro de placa porosa tarado, lavado previamente com água quente, etanol e éter e seco a 105 °C por 30 minutos. Lavar o resíduo do filtro com água quente e, em seguida, com 10 ml de etanol e 10 ml de éter. Secar a 105 °C por 30 minutos. O peso de óxido cuproso não deve exceder 50 mg.

**Cloretos (V.3.2.1).** 1,5 g não deve conter mais cloretos que o correspondente a 0,1 ml de ácido clorídrico 0,02 M (50 ppm ou 0,005%).

**Sulfatos (V.3.2.2).** 1,0 g não deve conter mais sulfatos que o correspondente a 0,1 ml de ácido sulfúrico 0,02 M (100 ppm ou 0,01 %).

**Níquel.** Deve satisfazer ao limite de 1 ppm ou 0,0001%. Proceder como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

**Chumbo (V.3.2.3).** Deve satisfazer ao ensaio-limite para chumbo (0,5 ppm ou 0,00005%).

**Arsênio (V.3.2.5.- Método I).** A substância a examinar deve satisfazer ao ensaio-limite para arsênio (2,5 ppm ou 0,0025 %).

## DOSEAMENTO

**Polióis.** Transferir, exatamente, cerca de 0,4 g para balão volumétrico de 100 ml, dissolver e completar o volume com água. Transferir 10 ml desta solução para frasco de iodo e adicionar 20 ml de solução de periodato de sódio a 2,14 % (p/V), 2 ml de ácido sulfúrico a 10 % e aquecer em banho-maria por exatamente 15 minutos. Esfriar, adicionar 3 g de bicarbonato de sódio em pequenas porções, 25 ml de arsenito de sódio 0,1M SV, homogeneizar e adicionar 5 ml de solução de iodeto de potássio a 20% p/V. Deixar em repouso por 15 minutos. Titular com solução de iodo 0,1 M SV até aparecimento de coloração amarela. Efetuar titulação em branco. A diferença entre as duas titulações corresponde ao iodo consumido. 1 ml de solução de iodo 0,1 M SV equivale a 1,82 mg de  $C_6H_{14}O_6$ .

**Sorbitol.** Utilizar cromatógrafo líquido de alta eficiência (V.2.17.4) com detector de índice de refração e coluna de 7,8 mm x 30 cm empacotada com resina de troca catiônica (copolímero de estireno-divinilbenzeno sulfonado, cálcico).

**Temperatura da coluna:** deve ser mantida a 30 ± 2 °C e o fluxo da fase móvel a cerca de 0,2 ml por minuto.

**Fase móvel:** água desgasificada.

**Solução de resolução:** Dissolver manitol e sorbitol padrões em água para obter concentrações de cerca de 4,8 mg por ml de cada na mesma solução.

**Solução padrão:** Dissolver sorbitol padrão, pesado com precisão, para obter concentrações de cerca de 4,8 mg por ml de água.

Injetar 20 µl da *solução padrão* e registrar o pico em sucessivas injeções de modo a obter desvio padrão relativo menor que 2%. Da mesma forma, injetar a *solução de resolução* e observar a separação dos picos: a resolução *R* entre os picos do sorbitol e do manitol deve ser maior que 2.

**Solução da amostra:** transferir, exatamente, cerca de 0,24 g para frasco volumétrico de 50 ml, dissolver com água, completar o volume e homogeneizar. Injetar volume igual ao do padrão e registrar os picos maiores.

Calcular o teor em mg, de sorbitol usando a expressão:  $50 C (Ra/Rp)$ , em que *C* é a concentração, em mg por ml da solução padrão, *Ra* é a

resposta obtida na *solução da amostra* e *Rp* resposta obtida na *solução padrão*.

cada coelho, 10 ml de uma solução contendo 50 mg de sorbitol em água para injeção por kg de massa corporal.

#### LIMITES MICROBIANOS

Deve cumprir os testes de ausência de *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (V.5.1.7) e o total de microrganismos aeróbios viáveis não deve exceder a 100 UFC/g (V.5.1.6).

**Pirrogénios** (V.5.1.2). Teste exigido apenas para preparações de uso parenteral. Injetar em

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CATEGORIA

Adoçante, umectante e sequestrante.

## SOLUÇÃO DE SORBITOL A 70%

Solução aquosa contendo, no mínimo, 68% (p/p) de hexitóis expressos como sorbitol. Esta solução é obtida industrialmente através de redução catalítica de açúcar invertido ou de outras fontes.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso, límpido, incolor, inodoro e sabor doce refrescante.

**Solubilidade.** Miscível com água, glicerina a 85% e com propilenoglicol.

#### Constantes físico-químicas

*Poder rotatório específico* (V.2.8): 0° a +1,5°.

*Densidade relativa* (V.2.5): no mínimo 1,285 a 25 °C.

*Índice de refração* (V.2.6): 1,455 a 1,465 a 20 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Diluir 7 g com 40 ml de água, adicionar 6,4 g de borato de sódio, deixar em repouso por 1 hora, agitando ocasionalmente, e diluir para 50 ml com água. Filtrar, se necessário. O poder rotatório específico (V.2.8) da solução resultante é 0° a +1,5°.

**B.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1). Proceder conforme descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

**C.** Diluir 7 g da substância a examinar em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 50 ml. A 3 ml desta solução adicionar 3 ml de solução recém-preparada de catecol a 10% e prosseguir conforme descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução inicial obtida no item C da *Identificação* deve ser límpida (V.2.16) e incolor (V.2.12).

**F. BRAS. IV, 1996.**

**Acidez ou Alcalinidade.** A solução inicial obtida no item C da *Identificação* deve ser neutra ao papel tornassol.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Proceder como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

**Sólidos totais.** 68 a 72%. Determinação por refratometria como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

**Água** (V.2.20.1). 28 a 32%, determinada em cerca de 0,5 g de amostra.

### IMPUREZAS

**Açúcares redutores.** Realizar a determinação em 10 g da substância a examinar como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*. O peso de óxido cuproso não deve exceder a 50 mg.

**Cloretos, sulfatos, níquel, metais pesados e arsênio.** Proceder como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

### DOSEAMENTO

**Hexitóis.** Proceder como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*. O produto deve conter 68 a 72% de hexitóis.

### LIMITES MICROBIANOS

Proceder como descrito na monografia *Solução de sorbitol a 70% rica em sorbitol*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e a temperaturas superiores a 10 °C, de modo a manter a fluidez.

### CATEGORIA

Veículo adoçante, flavorizante e condicionador de umidade em produtos farmacêuticos, alimentícios e cosméticos.

## SOLUÇÃO DE SORBITOL A 70% RICA EM SORBITOL

Solução aquosa contendo, no mínimo, 64% de D-sorbitol e teor de sólidos entre 68 e 72%. Esta solução é obtida através de redução catalítica de glicose obtida de sacarose ou de outras fontes.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso, límpido, incolor, inodoro e de sabor doce e refrescante.

**Solubilidade.** Miscível com água, com glicerina a 85% e com propilenoglicol. Solúvel em etanol 96%.

### Constantes físico-químicas

**Densidade relativa (V.2.5):** no mínimo 1,285 a 25 °C.

**Índice de refração (V.2.6):** 1,455 a 1,465 a 20 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Diluir 7 g com 40 ml de água, adicionar 6,4 g de borato de sódio, deixar em repouso por 1 hora, agitando ocasionalmente, e diluir para 50 ml com água. Filtrar, se necessário. O poder rotatório específico (V.2.8) da solução resultante é 0° a +1,5°.

B. A 6 ml da solução, adicionar 7 ml de metanol, 1 ml de benzaldeído e 1 ml de ácido clorídrico. Agitar mecanicamente até aparecimento de cristais. Filtrar sob vácuo. Dissolver os cristais em 20 ml de água fervente contendo 1 g de bicarbonato de sódio, filtrar enquanto quente. Esfriar o filtrado, filtrar sob vácuo, lavando com 5 ml de mistura em partes iguais de metanol e água. Secar ao ar. O derivado de sorbitol monobenzilideno, assim obtido, funde entre 174-179 °C (V.2.2).

C. Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), usando sílica-gel G, como suporte, e mistura de propanol-acetato de etil-água (70:20:10), como fase móvel. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** diluir 70 mg em água e completar o volume para 20 ml.

**Solução (2):** dissolver 50 mg de sorbitol padrão em água e completar o volume para 20 ml.

**Solução (3):** dissolver 5 mg de manitol padrão em água e completar o volume para 20 ml.

Aplicar separadamente na placa cromatográfica 2 µl de cada uma das três soluções. 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%. Secar a placa ao ar por 15 minutos e nebulizar com solução a 2% de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetilaniлина em mistura de 20 volumes de ácido acético glacial e 80 volumes de acetona. A mancha principal obtida no cromatograma da *solução (1)* é similar em posição, cor e tamanho à mancha obtida no cromatograma da *solução (2)* e a mancha secundária devida ao manitol não deve ser mais intensa que a obtida na *solução (3)*.

D. Diluir 7 g em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 50 ml. A 3 ml adicionar 3 ml de solução recém-preparada de catecol a 10%. Homogeneizar, juntar 6 ml de ácido sulfúrico, homogeneizar novamente e aquecer brandamente por 30 segundos. Desenvolve-se coloração rosa-violeta, indicando presença de sorbitol.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução inicial preparada no item D da *Identificação* deve ser límpida (V.2.16) e incolor (V.2.12).

**Acidez ou Alcalinidade.** A solução inicial preparada no item D da *Identificação* deve ser neutra ao papel tornassol.

**Sólidos totais.** Determinação por *Refratometria* (V.2.6). Aplicar fator de correção (% sacarose x 1,043 = % hexitóis) para converter a leitura obtida em graus Brix sacarimétricos no refratômetro tipo Abbé, devidamente corrigida em relação à

temperatura da amostra, na avaliação do teor de sólidos. Deve estar entre 68 e 72%.

**Água** (V.2.20.1). Entre 28 e 32% em tomada de ensaio de 0,5 g.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Não mais que 0,1% em tomada de ensaio de 2 g.

**Metais pesados** (V.3.2.3). Deve satisfazer o *Ensaio-limite para metais pesados* (10 ppm ou 0,001%).

**Arsênio** (V.3.2.5 - método I). Deve satisfazer o *Ensaio-limite para arsênio* (2,5 ppm ou 0,00025%)

## IMPUREZAS

**Açúcares redutores.** Transferir cerca de 10 g para béquer de 400 ml contendo 35 ml de água e homogeneizar. Adicionar 50 ml de solução alcalina de tartarato cúprico SR e cobrir o béquer com vidro de relógio. Aquecer a mistura de modo que ferva em aproximadamente 4 minutos, e continuar a ferver por exatamente 2 minutos. Recolher o precipitado de óxido cuproso em filtro de placa porosa tarado, lavado previamente com água quente, etanol e éter e seco a 105 °C por 30 minutos. Lavar o resíduo do filtro com água quente, com 10 ml de etanol e finalmente com 10 ml de éter. Secar a 105 °C por 30 minutos. O peso de óxido cuproso não deve exceder a 50 mg.

**Cloretos** (V.3.2.1). 2,0 g não devem conter mais cloretos que o correspondente a 0,10 ml de ácido clorídrico 0,02 M (50 ppm ou 0,005 %).

**Sulfatos** (V.3.2.2). 1 g não deve conter mais sulfatos que o correspondente a 0,1 ml de ácido sulfúrico 0,01M (100 ppm ou 0,01 %).

**Níquel.** Máximo 1 ppm, determinado por *espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 - método II). Empregar lâmpada de cátodo oco de níquel. Construir curva padrão usando 0,5 ml, 1,0 ml e 1,5 ml de *solução padrão* de cloreto de níquel II (4,0 mg/100 ml de água), correspondente a 10 ppm de níquel, adicionados a 20 g da amostra a examinar, completando 100 ml com ácido acético M. Adicionar 2 ml de solução saturada de pirrolidinoditiocarbamato de amônio (cerca de 1%) e 10 ml de 4-metil-2-pentanona. Agitar 30 segundos protegidos da luz e, após a separação, usar a fase de metilpentanona. *Solução da amostra:* dissolver 20 g em ácido acético M e completar 100 ml. Adicionar 2 ml de solução saturada de pirrolidinoditiocarbamato de amônio e 10 ml de 4-metil-2-pentanona. Preparar *branco-reativos* em paralelo. Ler a absorvância no pico máximo em 232 nm. Calcular a concentração usando a curva padrão.

## DOSEAMENTO

**Hexitóis.** Transferir 0,6 g para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Transferir 10 ml desta solução para frasco tipo iodo e adicionar 20 ml de solução de periodato de sódio a 2,14 % (p/V), 2 ml de ácido sulfúrico a 10% (p/V) e aquecer em banho-maria por exatamente 15 minutos. Esfriar, adicionar 3 g de bicarbonato de sódio em pequenas porções, 25 ml de arsenito de sódio 0,1 M SV, homogeneizar e adicionar 5,0 ml de solução de iodeto de potássio a 20% (p/V). Deixar em repouso por 15 minutos. Titular com solução de iodo 0,1 M SV até aparecimento de coloração amarela. Efetuar titulação em branco. A diferença entre as duas titulações corresponde ao iodo consumido. 1 ml de solução de iodo 0,1 M SV equivale a 1,822 mg de  $C_6H_{14}O_6$ . O produto deve conter de 68 a 72% de hexitóis.

**Sorbitol.** Utilizar *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), empregando cromatógrafo provido de detector de índice de refração e coluna de 7,8 mm x 30 cm empacotada com resina de troca catiônica (copolímero de estireno-divinilbenzeno sulfonado cálcico).

*Temperatura da coluna:* deve ser mantida a 30 ± 2 °C.

*Fase móvel:* água desgaseificada; fluxo da fase móvel a cerca de 0,2 ml por minuto.

*Solução de resolução:* dissolver padrões de manitol e sorbitol em água para obter concentrações de cerca de 4,8 mg por ml de cada na mesma solução.

*Solução padrão:* dissolver sorbitol padrão, pesado com precisão, para obter concentração de cerca de 4,8 mg por ml de água.

Injectar 20 µl da *solução padrão* e registrar o pico em sucessivas injeções de modo a obter

desvio padrão relativo menor do que 2%. Da mesma forma, injetar a *solução de resolução* e observar a separação dos picos; a resolução *R* entre os picos do sorbitol e manitol deve ser maior que 2.

*Solução da amostra:* transferir 240 mg para balão volumétrico de 50 ml, dissolver com água, completar e homogeneizar. Injetar volume igual ao do padrão e registrar os picos maiores.

Calcular o teor, em mg, de sorbitol usando a expressão  $50 C (Ra/Rp)$ , em que *C* é a concentração, em mg por ml da solução padrão, *Ra* é a resposta obtida na *solução da amostra* e *Rp* a resposta obtida na *solução padrão*.

#### LIMITES MICROBIANOS

Deve satisfazer os testes de ausência de *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (V.5.1.7).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e a temperaturas superiores a 10 °C, a fim de manter fluidez.

#### CATEGORIA

Veículo adoçante, flavorizante e condicionador de umidade em produtos farmacêuticos e cosméticos.

## SULFATO FERROSO

*Ferrosi sulfas*FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O

278,01

0567.12-4

Sulfato ferroso heptaidratado

Contém, no mínimo, 98% e, no máximo, 105% de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

ppm de Cl) e 5 ml de ácido nítrico diluído SR. Utilizar 0,15 ml da solução de nitrato de prata 0,1 M.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino verde claro ou cristais verde-azulados, inodoro, e fluorescente ao ar.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito solúvel em água fervente, praticamente insolúvel em álcool.

**Íon férrico.** Dissolver 5 g em mistura de 10 ml de ácido clorídrico SR e 100 ml de água isenta de dióxido de carbono em erlenmeyer provido de tampa esmerilhada. Adicionar 3 g de iodeto de potássio, tampar o frasco e deixar em repouso, protegidos da luz, por 5 minutos. Titular o iodo liberado com tiossulfato de sódio 0,1 M SV, adicionando, no final da titulação 0,5 ml da solução de amido SI como indicador. Efetuar ensaio em branco nas mesmas condições. O consumo da solução de tiossulfato de sódio 0,1 M não deve ultrapassar 4,5 ml, correspondendo a 0,5%.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon ferroso (V.3.1.1).

**Manganês.** Dissolver 1 g em 40 ml de água, adicionar 10 ml de ácido nítrico SR e ferver até o desprendimento de vapores vermelhos. Adicionar 0,5 g de persulfato de amônio e ferver por 10 minutos. Eliminar eventual coloração rosa pela adição, gota a gota, da solução de sulfeto de sódio a 5% (p/V) e ferver 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, ferver por 1 minuto e deixar esfriar. A solução não deve apresentar coloração mais intensa do que padrão preparado nas mesmas condições, utilizando 1 ml da solução de permanganato de potássio 0,1 M e mesmos volumes dos reagentes (0,1%).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limpidez (IV).** Dissolver 2,5 g em água isenta de dióxido de carbono, adicionar 0,5 ml de ácido sulfúrico M e completar o volume para 50 ml com água. A solução obtida não deve apresentar opalescência superior a da suspensão de referência II.

**pH (V.2.19).** 3,0 a 4,0. Dissolver 0,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 10 ml com o mesmo solvente.

**Metais pesados.** Dissolver 1 g em ácido clorídrico SR, adicionar 2 ml de peróxido de hidrogênio concentrado e ferver até reduzir o volume a 5 ml. Deixar esfriar, diluir a 20 ml com ácido clorídrico SR, transferir a solução para funil de separação e extrair três vezes, agitando por 3 minutos, com 20 ml de metilisobutilcetona, saturada com ácido clorídrico, de cada vez. (Preparar esta solução agitando 100 ml de metilisobutilcetona com 1 ml de ácido clorídrico SR). Deixar em repouso, separar a camada aquosa e reduzi-la à metade do volume por fervura. Deixar esfriar e diluir para 25

## IMPUREZAS

**Cloretos.** Diluir 3,3 ml da solução obtida no ensaio *Opalescência* para 10 ml com água e adicionar 5 ml de ácido nítrico SR. A solução deve satisfazer ao *Ensaio-limite para cloretos* (V.3.2.1) (300 ppm). Preparar solução padrão utilizando mistura de 10 ml da solução padrão de cloreto (5

ml com água (*solução (a)*). Neutralizar, com auxílio de papel de tornassol, 7,5 ml da *solução (a)* com amônia diluída e diluir para 15 ml com água. 12 ml da solução devem satisfazer ao *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método I) (50 ppm). Preparar padrão utilizando solução padrão de chumbo (1 ppm Pb).

**Zinco.** A 5 ml da *solução (a)* obtida no teste de *Metais pesados* adicionar 1 ml de solução de ferrocianeto de potássio SR e diluir para 13 ml com água. Depois de 5 minutos, a turbidez observada não deve ser mais intensa do que a obtida com solução de referência, preparada ao mesmo tempo e nas mesmas condições pela mistura de 10 ml da solução padrão de zinco (10 ppm Zn), 2 ml de ácido clorídrico SR e 1 ml da solução de ferrocianeto de potássio SR.

#### DOSEAMENTO

Dissolver exatamente cerca de 1 g em mistura de 25 ml de ácido sulfúrico *M* e 25 ml de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar ortofenantrolina SI e titular imediatamente com solução de sulfato cérico 0,05 *M* SV. Realizar ensaio em branco para correção dos resultados. Cada ml de solução de sulfato cérico 0,05 *M* corresponde a 7,8 mg de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ou a 15,19 mg de  $\text{FeSO}_4$  anidro.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antianêmico.

## COMPRIMIDOS DE SULFATO FERROSO

Contêm, no mínimo, 95% e, no máximo, 110% da quantidade especificada de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

### IDENTIFICAÇÃO

A. Pulverizar e dissolver comprimidos em quantidade equivalente a cerca de 0,25 g de sulfato ferroso heptaidratado em água acidificada com ácido clorídrico e completar o volume para 25 ml. Esta solução deve responder às reações do íon sulfato (V.3.1.1) e do íon ferroso (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Uniformidade de peso** (V.1.2). Cumpre o teste.

**Tempo de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Pulverizar finamente não menos que 20 comprimidos. Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g,

transferir para béquer contendo mistura de 20 ml de ácido sulfúrico *M* e 80 ml de água isenta de dióxido de carbono. Filtrar por papel de filtro e lavar o copo e filtro com pequenas quantidades da mistura de 20 ml de ácido sulfúrico *M* e 80 ml de água isenta de dióxido de carbono. Reunir o filtrado e as águas de lavagem, adicionar ortofen-trolina *SI* e titular imediatamente com solução 0,05 *M* de sulfato cérico *SV*. Um ml da solução de sulfato cérico 0,05 *M SV* equivale a 27,8 mg de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

O rótulo deve especificar a quantidade de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e de ferro elementar (Fe) por comprimido.

## SOLUÇÃO ORAL DE SULFATO FERROSO

Contém, no mínimo, 94% e, no máximo, 106% da quantidade especificada de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon ferroso (V.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 1,8 a 5,3.

Uniformidade de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Medir exatamente o volume de solução oral de sulfato ferroso, equivalente a cerca de 625 mg de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Transferir para erlenmeyer e adicionar 25 ml de ácido sulfúrico *M* e 75 ml de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar ortofenantrolina *SI* e titular imediatamente com solução de sulfato cérico 0,05 *M SV*. Efetuar ensaio em branco e as correções necessárias. Um ml da solução de sulfato cérico 0,05 *M SV* equivale a 27,8 mg de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

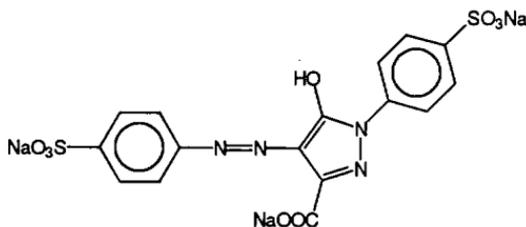
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

O rótulo deve especificar a quantidade de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e de ferro elementar (Fe) por unidade de volume.

## TARTRAZINA

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>

534,4

CI 19140. EEC N°E102. INS 102

Corante orgânico sintético, constituído principalmente do sal trissódico do ácido 4,5-diidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[(4-sulfofenil)azo]-1H-pirazol-3-carboxílico na proporção mínima de 85%, podendo ter, no máximo, 1% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, cor laranja, brilhante. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água dando solução límpida amarelo-canário; solúvel em metanol e em glicerol. Pouco solúvel em etanol. Insolúvel em éter, acetona, óleo mineral e em gorduras.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra, contendo 1 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), apresenta espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao obtido com solução de tartrazina padrão, preparada de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 426, 257 e 203 nm e mínimos em 311 e 221 nm. Proceder como descrito em A na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel

G, como suporte, e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10), como fase móvel. A amostra deve dar mancha principal com *R<sub>f</sub>* cor e intensidade semelhantes ao do padrão corrido em paralelo, quando observado à luz ambiente e sob UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior do que as obtidas de padrão equivalente a 1%, corrido em paralelo. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições, a tartrazina apresenta *R<sub>f</sub>* próximo a 0,33.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 6%.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder ao *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm.

**Arsênio (em As).** Transferir 1 g da amostra para frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1 µg. O limite máximo é de 1 ppm.

**Chumbo, cobre, estanho e zinco.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são: 10 ppm de chumbo (em Pb); 20 ppm de cobre (em Cu); 250 ppm de estanho (em Sn) e 50 ppm de zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 536,6$  em 426 nm, quando não se dispuser de padrão comparativo de pureza conhecida em base anidra.

Calcular o teor do corante pela expressão:  $A \times 100 / 536,6 \times p = \% \text{ tartrazina na amostra (p/p)}$  em que  $A =$  absorvância da diluição da amostra em 426 nm na diluição efetuada e  $p =$  peso da amostra em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número de lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação da Ingestão Diária Aceitável (IDA):* 0 a 7,5 mg/kg de peso corporal (Recomendação FAO, 1984).

## TARTRAZINA LACA DE ALUMÍNIO

É corante constituído principalmente do sal trissódico do ácido 4,5-diidro-5-oxo-1-(4-sulfopenil)-4-[(4-sulfopenil)azo]-1H-pirazol-3-caboxílico sobre substrato de alumina, de forma a ter concentração de corante de 15 a 25%.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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 neste pH alcalino.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amónio 0,02 *M* na concentração de 1,0 mg em 100 ml, apresenta espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de tartrazina padrão preparada de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 426, 257 e 203 nm e mínimos em 311 e 221 nm. Proceder como descrito em A na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

B. Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme o descrito para *Tartrazina*, utilizando as seguintes soluções:

*Solução (1):* 0,25 g em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 50 mg de tartrazina padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a *solução (2)* a 1% com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *solução (1)* a 1% com o mesmo diluente.

Aplicar 2 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)*, conforme descrito na monografia *Eritrosina*. A mancha principal da *solução (1)* deve ter *Rf* e intensidade semelhantes à da *solução (2)* e as manchas secundárias não devem exceder 1%.

Substâncias voláteis (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesear cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). Pesear 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%.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesear 10 g da laca, agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é de 2% de cloretos + sulfatos solúveis, calculados como sais de sódio.

### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como em *Identificação*. Efetuar a leitura da absorvância em 426 nm e proceder como no doseamento descrito na monografia *Tartrazina*. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor do corante declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Por receber a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio e a concentração do corante.

## VALERIANA

### *Valerianae radix*

*Valeriana officinalis* L. - VALERIANACEAE

A droga é constituída pelos órgãos subterrâneos (rizomas e raízes) cuidadosamente secos a temperatura inferior a 40 °C e caracterizada pela presença de valepotriatos.

#### NOME POPULAR

Baldriana.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Odor característico, penetrante, que lembra o ácido valérico e a cânfora. O sabor é primeiramente adocicado, depois picante e um pouco amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Rizoma cinza-amarelado a cinza-amarronzado, obcônico a cilíndrico, com até 5 cm de comprimento e 3 cm de diâmetro, com base atenuada ou comprimida, coberto de numerosas raízes. Na porção apical do rizoma ocorre parênquima medular lacunoso, com septos transversais; raramente a base dos ramos acompanha o rizoma. A seção transversal tem contorno irregular, mostrando separação nítida entre o córtex e o cilindro central. As raízes são numerosas, cilíndricas, envolvendo o rizoma, e com a mesma cor, com até 10 cm de comprimento ou mais e 1 a 3 mm de diâmetro; ocorrem raízes secundárias, filiformes, pouco numerosas. Ramos subterrâneos estoloniformes, encontram-se presentes freqüentemente. São de cor cinza-amarelada clara, com nós proeminentes, separados por entrenós estriados longitudinalmente, cada entrenó com 2 a 5 cm de comprimento.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A epiderme da raiz apresenta células de paredes suberizadas. Abaixo desta, encontra-se a exo-

derme uni ou biestratificada, com células secretoras de paredes suberizadas contendo gotas de óleo essencial. A região cortical externa é formada por duas a quatro camadas de células colenquimáticas, às vezes com paredes suberizadas, de conteúdo resinoso. A seguir, ocorre o parênquima cortical, formado por muitas camadas de células poligonais a arredondadas, contendo amido. Os grãos de amido são simples ou compostos; os simples são arredondados, de 5 a 15 µm de diâmetro, mostrando, às vezes, hilo fendido ou estrelado; os compostos têm de dois a seis elementos, com até 20 µm de diâmetro. A endoderme é formada por camada de células de paredes suberizadas e alongadas tangencialmente. O periciclo é contínuo e suas células contêm amido. O parênquima do floema também armazena amido. O câmbio geralmente é indistinto. Os elementos de vaso formam anel interrompido por células parenquimáticas, repletas de amido. O rizoma tem estrutura mais complexa do que a raiz, devido à presença de sistemas vasculares da raiz e dos ramos estoloniformes. A epiderme e a exoderme são parcialmente substituídas por periderme pouco desenvolvida. O parênquima cortical é rico em amido e gotas de substância resinosa. A endoderme é nítida, contendo gotas de óleo essencial. O parênquima medular contém esclereídeos e grãos de amido e apresenta espaços intercelulares de vários tamanhos, sendo os maiores separados por parênquima parcialmente lignificado.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó é marrom-claro e caracterizado por numerosos fragmentos de parênquima com células arredondadas ou alongadas, contendo grãos de amido dos tipos anteriormente descritos, além de células contendo resina. As células da epiderme da zona pilifera da raiz apresentam paredes muito finas; em vista frontal são alongadas, com pêlos unicelulares ou cicatrizes dos pêlos destacados. Os esclereídeos do rizoma têm parede pouco espessada, com numerosas pontuações e lume estreito e ramificado. Podem ocorrer esclereídeos da

base do caule, agrupados em duas camadas, sendo as células quase retangulares e maiores do que as do rizoma, com paredes repletas de pontuações. Os elementos de vaso, bem lignificados, em regra reticulados, podem aparecer isolados ou em grupos pouco compactos de 10 a 50  $\mu\text{m}$  de diâmetro. O parênquima do xilema é formado por células de paredes menos lignificadas, que aparecem ligadas aos elementos de vaso.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Agitar 1 g de amostra com 5 ml de diclorometano, por 5 minutos. Filtrar, lavar o resíduo com 2 ml de diclorometano e concentrar até secar em banho-maria. Ressuspender em 0,2 ml de metanol. Transferir 0,1 ml da solução para tubo de ensaio e adicionar 3 ml de mistura de partes iguais de ácido clorídrico a 25% SR e ácido acético glacial (V/V). Agitar por 15 minutos. Desenvolve-se coloração azul ou azul-esverdeada, caracterizando a presença de valepotriatos.

B. Empregar *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de ciclohexano-metiletilcetona (80:20), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, 20  $\mu\text{l}$  de *solução amostra* e 10  $\mu\text{l}$  de *solução de referência* preparadas como segue:

*Solução amostra*: utilizar a mesma solução preparada para a reação de identificação dos valepotriatos.

*Solução referência*: dissolver 10 mg de vanilina e 10 ml de anisaldeído em 10 ml de metanol.

Desenvolver percurso de 10 cm. Remover a cromatoplaça, deixar secar ao ar por 5 minutos e repetir o desenvolvimento. Observa-se, inicialmente, sob luz ultravioleta (254 nm), mancha roxa na altura da banda superior da *solução referência* (anisaldeído), correspondente ao valtrato (*Rf* 0,7, aproximadamente) e entre o anisaldeído e a vanilina, mancha de cor violeta, referente ao acetoxivaltrato (*Rf* 0,55, aproximadamente). Neutralizar a cromatoplaça com solução de 2,4-

dinitrofenilidrazina SR dissolvida em 80 ml da mistura de ácido clorídrico a 25%-ácido acético glacial (V/V). Colocar em estufa a 100-105 °C por 5 minutos e observar sob luz visível. Devem aparecer quatro manchas principais: uma verde-acinzentada, na altura do anisaldeído, referente ao valtrato (*Rf* 0,7, aproximadamente); uma ocre, entre a vanilina e o anisaldeído, referente ao diidrovaltrato (*Rf* 0,65, aproximadamente); uma acinzentada, entre a vanilina e o anisaldeído, referente ao acetoxivaltrato (*Rf* 0,55, aproximadamente) e uma azulada, na altura da vanilina, referente a isovalerexi-diidrovaltrato (*Rf* 0,4, aproximadamente). A visualização, sob luz ultravioleta (254 nm), de manchas intensamente amarelas com valores de *Rf* inferiores a 0,5 indica a presença de produtos de degradação constituídos por valtraidrinas.

## ENSaios DE PUREZA

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 15%.

Cinzas insolúveis em ácido (V.4.2.5). No máximo 7%.

## DOSEAMENTO

Determinar o teor do óleo essencial nos órgãos subterrâneos da valeriana mediante destilação por arraste a vapor (V.4.2.6). Usar balão de fundo redondo de 1 l, contendo 500 ml de água, como líquido de destilação e 0,5 ml de xileno. Utilizar 50 g de amostra finamente moída e destilar à velocidade de 3-4 ml por minuto, por 4 horas. O teor do óleo essencial não deve ser inferior a 0,5 %, calculados em relação à droga seca.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

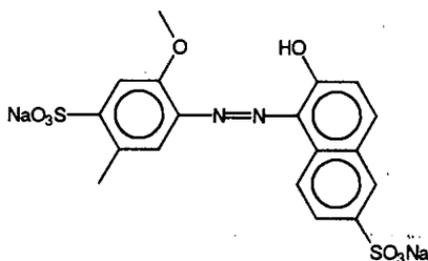
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e por período não superior a um ano.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### 2,4-dinitrofenilidrazina SR

*Preparação* - Dissolver 0,2 g de 2,4-dinitrofenilidrazina em mistura constituída por 40 ml de ácido acético glacial (98%), 40 ml de ácido clorídrico 25% e 20 ml de metanol.

## VERMELHO 40


 $C_{18}H_{14}N_2Na_2O_8S_2$ 

496,42

CI 1603. INS 129

Corante orgânico sintético, constituído principalmente do sal dissódico do ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalenosulfônico, na proporção mínima de 85%, podendo ter, no máximo, 3% de corantes subsidiários, além de cloreto e/ou sulfato de sódio como principais resíduos.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino vermelho escuro. Higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água dando solução límpida vermelha. Solúvel em glicerol, metanol e em etanol. Insolúvel em óleo mineral, acetona e em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Solução da amostra contendo 1 mg em 100 ml de acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) deve ter espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14) semelhante ao de espectro de Vermelho 40 padrão, preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 502, 314, 235 e 213 nm e mínimos em 350, 290 e 228 nm. Proceder como descrito em A na monografia *Eritrosina*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-butanol-etanol-água-amoniaco (50:25:25:10), como fase móvel. A amostra deve dar mancha principal com *Rf*, cor e intensidade semelhantes ao padrão corrido em paralelo, quando observada à luz ambiente e sob UV curto. As manchas secundárias não deverão ter intensidade maior que as do padrão equivalente a 3%, corrido em paralelo. Proceder como descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições o Vermelho 40 apresenta *Rf* próximo a 0,34.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 10%.

## IMPUREZAS

**Cloretos** (em NaCl). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*.

**Sulfatos** (em  $Na_2SO_4$ ). Pesar cerca de 0,5 g da amostra e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo de cloretos + sulfatos expressos em sal de sódio é 6%.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 ml de água quente e prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina*. O limite máximo é 0,2%.

**Metais pesados (em Pb).** Incinerar 0,5 g da amostra em cadinho de sílica e proceder ao *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3 - método II), contra padrão de chumbo equivalente a 20 µg. O limite máximo é 40 ppm.

**Arsênio.** Transferir 1 g da amostra para o frasco gerador de arsina e proceder ao *Ensaio-limite para Arsênio* (V.3.2.5 - método I), contra padrão de As equivalente a 1µg. O limite máximo é 1 ppm.

**Chumbo, cobre, estanho zinco.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Proceder conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Os limites máximos são: 10 ppm para chumbo (em Pb); 20 ppm para cobre (em Cu); 250 ppm para estanho (em Sn) e 50 ppm para zinco (em Zn).

#### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como descrito em *Identificação*. Pode-se considerar  $A(1\%, 1cm) = 536$  em

502 nm, quando não se dispuser de padrão comparativo de pureza conhecida em base anidra. Calcular o teor do corante por meio da expressão  $A \times 100 / 536 \times p = \% \text{ Vermelho 40}$  na amostra (p/p), em que  $A$  = absorvância da diluição da amostra em 502 nm na diluição efetuada e  $p$  = peso da amostra em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. O rótulo deve incluir o número de indexação no Color Index, número do lote e data de fabricação.

#### CATEGORIA

Substância corante para uso em medicamentos, alimentos e cosméticos com limitações de uso conforme legislação vigente emitida pelo Ministério da Saúde.

*Especificação da Ingestão Diária Aceitável* (IDA): 0 a 7 mg/kg de peso corporal (Recomendação FAO, 1981).

## VERMELHO 40 LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal disódico do ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfonil)azo]-2-naftalenossulfônico sobre substrato de alumina.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, cor-de-rosa. 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. A solução da amostra previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M* e diluída em acetato de amônio 0,02 *M*, na concentração de 1 mg em 100 ml, deve ter espectro de absorção no visível e no ultravioleta (V.2.14.-3) semelhante ao espectro de Vermelho 40 padrão preparado de igual forma. Na região de 700 a 200 nm observam-se picos máximos em cerca de 502, 314, 235 e 213 nm e mínimos em 350, 290 e 228 nm. Proceder como descrito em A na monografia *Eritrosina laca de alumínio*.

B. Alumínio. Proceder como descrito para *Eritrosina laca de alumínio*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Por *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), conforme descrito para a monografia Vermelho 40, utilizando as seguintes soluções:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 50,0 mg de Vermelho 40 padrão em 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a *solução (2)* a 3% com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *solução (1)* a 3% com o mesmo diluente.

F. BRAS. IV, 1996.

Aplicar 2,0 µl das *soluções (1), (2), (3) e (4)*, conforme descrito na monografia *Eritrosina*. Nestas condições o Vermelho 40 apresenta *Rf* próximo a 0,34. A mancha principal da *solução (1)* deve ter *Rf* e intensidade semelhantes à *solução (2)* e as manchas secundárias não devem exceder a 3%.

**Substâncias voláteis** (a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas). Pesar cerca de 0,5 g e prosseguir conforme *Determinação da perda por dessecação* (V.2.9). O limite máximo é 20%.

**Resíduo por incineração** (V.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%.

### IMPUREZAS

**Cloretos e sulfatos solúveis.** Pesar 10 g da laca, agitar com 250 ml de água, deixando em contato 30 minutos. Filtrar. Prosseguir como descrito na monografia *Eritrosina laca de alumínio*. O limite máximo é de 2% de cloretos + sulfatos solúveis calculados como sais de sódio.

### DOSEAMENTO

Preparar a amostra como em Identificação. Efetuar a leitura da absorvância em 502 nm e proceder como descrito para doseamento do Vermelho 40. Deve conter, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor declarado no rótulo.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz. Por receber a mesma denominação do corante puro e mesma indexação, o rótulo deve especificar que se trata de laca de alumínio e a concentração do corante.

●

●

TEXTO QUE SUBSTITUI O  
PUBLICADO, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE I

### IV.-3 LIMPIDEZ DAS SOLUÇÕES

A não ser que a monografia especifique diferentemente, utilizar tubos de vidro neutro, incolor e transparente, com fundo chato e de 15 a 25 mm de diâmetro interno. Introduzir, em tubos separados, a solução em exame e a solução de referência indicada na monografia preparando-a por ocasião do uso conforme especificado a seguir. Encher os tubos até a profundidade de 40 mm. Cinco minutos após o preparo da solução de referência, comparar o conteúdo dos tubos, observando-os na vertical, sob luz visível difusa e contra fundo preto. A difusão da luz deve ser tal que a *suspensão de referência I* seja facilmente distinguida da água e da *suspensão de referência II*.

#### Padrão de opalescência

Dissolver 1 g de sulfato de hidrazina em quantidade suficiente de água para obter 100 ml e deixar em repouso por 4 a 6 horas. Adicionar 25 ml desta solução à solução contendo 2,5 g de metamina em 25 ml de água, misturar bem e deixar em repouso por 24 horas. Esta suspensão é estável por período de dois meses, desde que armazenada em recipientes de vidro, livres de defeitos na superfície. Esta suspensão não deve aderir ao vidro e deve ser vigorosamente agitada antes do uso. Para preparar padrões de opalescência, diluir 15 ml da suspensão até 1000 ml com água. Esta suspensão deve ser utilizada no período de 24 horas.

#### Suspensões de referência.

	I	II	III	IV
Padrão de opalescência (ml)	5	10	30	50
Água (ml)	95	90	70	50

Um líquido é considerado límpido se a sua transparência é a mesma da água ou se o solvente em exame, ao ser avaliado nas condições

anteriormente descritas, apresenta opalescência inferior à *suspensão de referência I*.

TEXTOS A SEREM INCLUIDOS  
NA PARTE I

## V.1.6. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

### V.1.6. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser determinada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. As especificações deste capítulo aplicam-se, igualmente, às formas farmacêuticas com único fármaco ou com mais de um componente ativo.

O método de *Variação de peso* pode ser aplicado se o produto for cápsula mole de conteúdo líquido ou se o produto contiver 50 mg ou mais de um componente ativo, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica. A uniformidade de qualquer outro fármaco ou componente ativo, se presente em quantidade menor, é avaliada pela *Uniformidade de conteúdo*. O método de *Variação de peso* pode ser aplicado aos sólidos, incluindo os estéreis, contendo ou não adjuvantes ativos ou inativos, obtidos de soluções verdadeiras e liofilizadas no acondicionamento final e com indicação, no rótulo, desse método de preparação.

O método de determinação da *Uniformidade de conteúdo* pode ser aplicado em todos os casos e é exigido para todos os tipos de comprimidos revestidos, sistemas transdérmicos, suspensões em recipientes dose-única ou em cápsulas moles. Este método é, também, exigido para sólidos (incluindo os estéreis) que contenham adjuvantes ativos ou inativos, observando-se que o teste de *Variação de peso* pode ser aplicado para situações especiais como as mencionadas anteriormente.

#### VARIAÇÃO DE PESO

Para determinar a uniformidade pelo método da variação de peso, separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme o exigido a seguir, para a forma farmacêutica considerada.

**Atenção:** as unidades amostradas neste ensaio devem ser do mesmo lote empregado no doseamento.

**Comprimidos sem revestimento:** pesar exatamente e individualmente 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento, conforme a monografia individual, calcular o conteúdo do

componente ativo, assumindo distribuição homogênea desse componente.

**Cápsulas duras:** pesar exatamente e individualmente 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Remover, cuidadosamente, o conteúdo e pesar as cápsulas vazias. Calcular o peso líquido das cápsulas e, a partir do resultado do doseamento, descrito na monografia individual, calcular o conteúdo do componente ativo de cada cápsula, considerando distribuição homogênea do mesmo.

**Cápsulas moles:** proceder como o descrito para cápsulas duras, removendo o conteúdo como segue: cortar as cápsulas com lâmina ou tesoura e retirar o conteúdo, lavando com solvente adequado. Evaporar o solvente à temperatura ambiente por 30 minutos.

**Sólidos acondicionados individualmente, incluindo os estéreis para uso parenteral:** proceder como indicado em cápsulas duras.

#### UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Separar, no mínimo, 30 unidades para a determinação da uniformidade de conteúdo e proceder da maneira que segue, de acordo com a forma farmacêutica.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS OU NÃO, CÁPSULAS DURAS OU MOLES, SUPOSITÓRIOS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, SUSPENSÕES ENVASADAS EM DOSE ÚNICA, INALAÇÕES EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA E SÓLIDOS (INCLUINDO OS ESTÉREIS) EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA

Analisar 10 unidades individualmente, conforme indicado na monografia para o doseamento, a menos que seja diferentemente especificado no teste de *Uniformidade de Conteúdo*. Fazer os ajustes de diluição a fim de obter solução final com concentração semelhante à do doseamento, ou, no caso de titulação, usar titulante mais diluído. Considerar qualquer modificação das diluições para efetuar os cálculos.

Quando houver procedimento especial no teste de *Uniformidade de conteúdo* na monografia individual, fazer a correção necessária dos resultados obtidos, como segue:

1. Preparar amostra média com quantidade de unidades do produto suficiente para efetuar o doseamento, bem como o procedimento especial do teste de *Uniformidade de conteúdo*, apresentados na monografia individual. Reduzir os comprimidos a pó fino (ou misturar o conteúdo das cápsulas, ou suspensões ou sólidos, em recipiente dose única) para obter mistura homogênea. Se não for possível obter mistura homogênea desta forma, usar solventes apropriados ou outros procedimentos para obter solução contendo o fármaco. Empregar alíquotas apropriadas dessa solução para os ensaios especificados.

2. Analisar, separadamente, porções da amostra medidas com precisão conforme (a) o método indicado para o doseamento e (b) o procedimento especial descrito para *Uniformidade de conteúdo* da monografia.

3. Calcular a massa do fármaco equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica (a) usando os resultados obtidos pelo doseamento e (b) usando os resultados obtidos pelo procedimento especial.

4. Calcular o fator de correção F pela fórmula:

$$F = A/P$$

em que A é a massa do fármaco, equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica, obtida pelo doseamento (a) e P é a massa do componente ativo, equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica, obtida pelo método especial (b). Quando  $(100[A-P])/A > 10$ , não é válido o uso de F.

5. Se o valor de F estiver entre 0,970 e 1,030, não há correção.

6. A correção será válida se  $1,030 < F < 1,100$  ou  $0,900 < F < 0,970$  e deve ser efetuada calculando-se a massa do fármaco em cada unidade, multiplicando-se F pelas massas obtidas no procedimento especial.

*Cálculo do Desvio Padrão Relativo (DPR)*

Calcular o DPR pela fórmula:

$$s = [\Sigma (x_i - \bar{x})^2 / (n-1)]^{1/2}$$

$$\%DPR = 100 s/\bar{x}$$

em que:

s = desvio padrão da amostra

DPR = desvio padrão relativo (desvio padrão expresso em % da média)

$\bar{x}$  = média dos valores obtidos nas unidades testadas expressa como porcentagem da quantidade declarada

n = número de unidades testadas

$x_1, x_2, x_3 \dots x_n$  = valores individuais ( $x_i$ ) das unidades testadas, expressas em porcentagem da quantidade declarada

*Crerios*

Aplicar os critérios a seguir, exceto quando diversamente especificado na monografia individual:

A. Se a média dos limites especificados na definição de potência na monografia individual for de 100,0% ou menos:

COMPRIMIDOS (REVESTIDOS OU NÃO), SUPOSITÓRIOS, SUSPENSÕES EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA, SÓLIDOS (INCLUINDO ESTÉREIS) ENVASADOS EM DOSE-ÚNICA E SÓLIDOS PARA USO PARENTERAL

Exceto quando diversamente especificado na monografia, o produto passa o teste se a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas para *Varição de Peso* ou para *Uniformidade de Conteúdo* estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) for menor ou igual a 6,0%. Se uma unidade estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada e nenhuma estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85,0% e 115,0% da quantidade declarada e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%.

CÁPSULAS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, INALAÇÕES E PASTILHAS

Exceto quando diversamente especificado na monografia individual, o produto passa o teste se a quantidade de fármaco em 9 das 10 unidades testadas para *Varição de peso* ou *Uniformidade de conteúdo* estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver

fora da faixa de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for menor ou igual a 6,0%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75,0% a 125,0%, ou o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que 3 das 30 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR para 30 unidades testadas não exceder 7,8%.

*B. Se a média dos limites especificados na definição de potência na monografia individual for maior que 100,0%.*

1. Se a média obtida nas unidades testadas for menor ou igual a 100%, aplicar os mesmos critérios descritos em A.

2. Se a média obtida nas unidades testadas for maior ou igual à média dos limites especificados na definição de potência da monografia individual, aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras "quantidade declarada" e/ou "valor declarado" por "quantidade declarada multiplicada pela média dos limites especificados na definição de potência da monografia dividida por 100".

3. Se a média obtida nas unidades testadas estiver entre 100% e a média dos limites especificados na definição de potência da monografia individual, aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras "quantidade declarada" e/ou "valor declarado" por "valor ou quantidade declarada multiplicado pela média obtida nas unidades testadas (expressa em porcentagem do valor declarado) dividido por 100".

## V.5.1.9. ENDOTOXINAS BACTERIANAS

### V.5.1.9. ENDOTOXINAS BACTERIANAS

O *Teste de Endotoxinas bacterianas* estima a concentração de endotoxinas bacterianas em amostras para as quais o teste é preconizado. Utiliza-se o Lisado de Amebócitos do Limulus (LAL) obtido de extratos aquosos de amebócitos circulantes do *Limulus polyphemus*, preparado e caracterizado para uso como reagente LAL. A determinação do ponto final da reação é feita com diluições da substância sob teste em comparação direta com diluições paralelas da endotoxina padrão; as quantidades de endotoxinas são expressas em Unidades Endotóxicas (UE) definidas. O reagente LAL também é formulado para leituras turbidimétricas ou colorimétricas. Estes procedimentos podem ser usados se cumprirem os requisitos de métodos alternativos. Necessitam a elaboração de curva de regressão padrão, na qual se determina, por interpolação, a concentração de endotoxina da substância sob teste. O procedimento inclui incubação da endotoxina e soluções controle com reagente LAL, por tempo pré-determinado, e leitura espectrofotométrica no comprimento de onda adequado. No caso de *procedimento turbidimétrico*, a leitura é feita imediatamente ao final do período de incubação. Nos ensaios cinéticos (turbidimétrico e colorimétrico), a absorvância é medida durante o período da reação e os valores de velocidade são determinados das leituras. No procedimento com ponto final *colorimétrico*, a reação enzimática é interrompida no final do tempo pré-definido pela adição do reagente, antes das leituras.

#### PADRÃO DE REFERÊNCIA DE ENDOTOXINA (PRE) E PADRÃO DE ENDOTOXINA (PE)

O padrão de referência de endotoxina (PRE) é aquele que apresenta potência definida em UE por frasco. Reconstituir o PRE na proporção de 10.000 UE em 5 ml de *água para reagente LAL*<sup>1</sup>, homogeneizar por rotação por 30

minutos. Esta solução concentrada pode ser conservada em refrigerador por não mais do que 14 dias. Agitar vigorosamente antes do uso por, pelo menos, 3 minutos e proceder às diluições seriadas. Homogeneizar esta diluição por, no mínimo, 30 segundos, antes de fazer a diluição seguinte. Após o uso, desprezar as diluições devido à perda de atividade por adsorção. O padrão de endotoxina (PE) é preparação padronizada em relação ao padrão de referência PRE. Padronizar cada novo lote de PE. A calibração deve ser com lote específico de reagente LAL e procedimento idêntico ao do teste. Esta padronização pelo método da formação do gel pode ser executada ensaiando, no mínimo, um frasco de PE e um frasco de PRE, conforme descrito em *Procedimento do teste*, usando, porém, quadruplicatas para cada diluição do PRE e para cada frasco ou alíquota do PE. O antilogaritmo da diferença entre o logaritmo da média do ponto final do PRE e o logaritmo da média do ponto final da PE é a potência padronizada da PE, que então é transformada e expressa em UE/ng sob condições especificadas de dessecação para o PE ou em UE por frasco. Uma PE adequada tem a potência de, no mínimo, 2 UE/ng e, no máximo, 50 UE/ng.

#### PREPARAÇÃO PARA O TESTE

Usar reagente LAL com sensibilidade declarada confirmada. Submeter cada recipiente ou material a ser utilizado ao aquecimento em estufa a 250 °C, ou mais, por tempo suficiente para destruir endotoxinas que possam estar presentes. A validade dos resultados do *Teste de endotoxinas bacterianas* requer a demonstração de que as amostras, soluções de lavagens ou extratos sob teste não inibem ou potencializam a reação e tampouco interferem com o teste. A validação é realizada por meio do *Teste de inibição ou potencialização* descrito a seguir. São incluídos controles negativos apropriados. A validação deve ser repetida se houver mudança na origem do reagente LAL, no método de produção ou na formulação da substância sob teste.

<sup>1</sup> Água para reagente LAL. Água estéril para injeção ou outra água que não apresente reação com o LAL, no limite de sua sensibilidade.

### TESTE DA SENSIBILIDADE DO REAGENTE LAL

Confirmar a sensibilidade declarada usando, no mínimo, um frasco do lote de reagente LAL. Preparar séries de diluição do PRE (ou PE), com razão geométrica igual a 2, para obter as concentrações de  $0,25 \lambda$ ,  $0,5 \lambda$ ,  $\lambda$  e  $2 \lambda$ , em que  $\lambda$  é a sensibilidade declarada do reagente LAL em UE/ml. Executar o teste com as quatro concentrações do padrão em quadruplicata e incluir controles negativos. A média geométrica da concentração do ponto final, cujo cálculo e interpretação encontram-se a seguir, deve ser maior ou igual a  $0,5$  e menor ou igual a  $2$ . Antes de usar, confirmar a sensibilidade declarada de cada novo lote de reagente LAL.

### TESTE DE INIBIÇÃO OU POTENCIALIZAÇÃO

Realizar o teste em alíquotas da amostra, ou em diluição que não exceda a máxima diluição válida (MDV), na qual não há endotoxina detectável. Executar o teste com amostra sem adição de endotoxina e com endotoxina adicionada, nas concentrações finais de  $0,5 \lambda$ ,  $1 \lambda$  e  $2\lambda$ . Proceder como descrito em *Procedimento do teste*, usando, porém, pelo menos quatro replicatas para a amostra não tratada e para cada solução contaminada com endotoxina. Testar, em paralelo e em duplicata, as mesmas concentrações de endotoxina em água e controles negativos não tratados. Calcular a média geométrica da concentração endotóxica do ponto final da amostra como descrito em *Cálculo e Interpretação*. O teste é válido para a substância sob análise se a média geométrica desta concentração é maior ou igual a  $0,5 \lambda$  e menor ou igual a  $2 \lambda$ . Se o resultado obtido com as amostras nas quais a endotoxina foi adicionada estiver fora do limite especificado, estas são inadequadas para o *Teste de endotoxinas bacterianas*. Repetir o *Teste de inibição ou potencialização* após neutralização, inativação ou remoção das substâncias interferentes, ou após a diluição da amostra por fator que não exceda a máxima diluição válida (MDV). Usar esta diluição em ensaios subsequentes das amostras sob teste. Se endotoxina endógena for detectável nas amostras não tratadas sob as condições do teste, o material é inadequado para o *Teste de inibição ou potencialização*;

pode tornar-se adequado pela remoção das endotoxinas presentes por ultrafiltração, ou por diluição apropriada. Diluir a amostra não tratada (reconstituída para uso), ao nível que não exceda a MDV, no qual nenhuma endotoxina é detectável. Repetir o teste de inibição ou potencialização usando as amostras nessas diluições.

### MÁXIMA DILUIÇÃO VÁLIDA (MDV)

A Máxima Diluição Válida (MDV) pode ser utilizada para injeções ou soluções parenterais na forma reconstituída ou diluída para administração, quantidade de fármaco por peso, se o volume da forma de dosagem for variável. Para obter o fator MDV quando a concentração limite de endotoxina é especificada na monografia individual em volume (em UE/ml), dividir o limite por  $\lambda$ , que é a sensibilidade declarada (em UE/ml) empregada no ensaio. Quando a concentração limite de endotoxina é especificada na monografia individual em peso ou em Unidade de fármaco ativo (em UE/ml ou em UE/por unidades), para obter o MDV, multiplicar o limite pela concentração do fármaco na solução testada (em mg/ml ou em unidades/ml) ou do fármaco reconstituído, de acordo com a recomendação, e dividir o produto da multiplicação por  $\lambda$ . O valor de MDV, assim obtido, é o fator de diluição limite para que o teste da amostra seja válido.

### PROCEDIMENTO DO TESTE

Na preparação e execução do teste, tomar precauções para evitar contaminação microbiana da amostra. Para quantificar as endotoxinas realizar o ensaio com concentrações decrescentes da amostra, preparadas por diluições seriadas. Selecionar as diluições de modo que correspondam a séries geométricas nas quais cada diluição seja maior do que a seguinte por fator constante. Incluir controles negativos e positivos e controle positivo da amostra. Usar, no mínimo, dois tubos de reação para cada diluição por amostra sob teste. Efetuar em paralelo série de diluições do padrão de endotoxina em duplicata. Para cada bloco de tubos constituído de conjunto para incubação simultânea, incluir, desde que as condições sejam uniformes, série de diluições do padrão de endotoxina.

**Preparação.** Uma vez que as quantidades de endotoxina padrão e de reagente LAL, por

frasco, podem variar, a reconstituição e/ou diluição dos conteúdos deve ser feita conforme recomendado no rótulo. O pH da mistura da amostra e do reagente LAL devem estar na faixa de 6,0 a 8,0, salvo especificação na mono-

**Procedimento.** Em tubos de ensaio 10 x 75 mm colocar os volumes especificados de controles negativos, concentrações de padrão de endotoxina, amostras e controles positivos. Os controles positivos da amostra consistem da substância sob teste, da solução de lavagem ou extrato, aos quais foi adicionado PRE, ou uma PE, para obter a concentração de  $2 \lambda$ . Adicionar o reagente LAL reconstituído, salvo se forem usados frascos de um só teste. Homogeneizar a mistura amostra/reagente LAL e incubar por  $60 \pm 2$  minutos, a  $37 \pm 1$  °C, em banho-maria ou placa de aquecimento, registrando exatamente o tempo inicial. Manusear os tubos com cuidado e evitar submetê-los a vibrações indesejáveis, que podem resultar em falso-negativo. Remover, cuidadosamente, os tubos e efetuar a leitura. A reação positiva (+) é caracterizada pela formação de gel firme, que permanece quando o tubo for invertido 180°. O resultado negativo (-) é caracterizado pela ausência do gel ou pela formação de gel viscoso, que não mantém sua integridade. O teste é inválido se o controle positivo da amostra for negativo ou a endotoxina padrão não tiver a concentração do ponto final entre a diluição superior e inferior ( $\pm 1$ ) da sensibilidade declarada no rótulo do reagente LAL ou se qualquer controle negativo for positivo. Proceder ao cálculo do conteúdo de endotoxina para determinar a quantidade presente na amostra.

## CÁLCULO E INTERPRETAÇÃO

**Cálculo da média geométrica.** O ponto final é o último resultado positivo nas séries de concentrações decrescentes de endotoxina, da amostra ou da amostra na qual foi adicionada endotoxina. Registrar a concentração do ponto

grafía individual. O pH pode ser ajustado, antes do teste, pela adição de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, livre de endotoxinas, ou tampão adequado para a amostra.

final,  $E$ , para cada série de diluições em replicata. Determinar o log das concentrações do ponto final  $e$ , calcular a média geométrica da concentração do ponto final através da seguinte fórmula:  $\text{antilog } \Sigma e/f =$  média geométrica da concentração do ponto final, em que:  $\Sigma e$ , é a soma do log das concentrações do ponto final da série de diluições usadas e  $f$  é o número de replicatas.

**Cálculo do conteúdo de endotoxinas.** Calcular a concentração de endotoxina (em unidades/ml ou em unidades/g ou mg) na amostra sob teste. Inicialmente, calcular a concentração do ponto final,  $E$ , para cada uma das séries de diluição multiplicando a recíproca de cada fator de diluição do ponto final por  $\lambda$ , em que  $\lambda$  é a sensibilidade declarada, expressa em UE/ml do lisado empregado no teste. A concentração geométrica do ponto final da amostra sob teste é o antilog de  $\Sigma e/f$ , onde  $e$  é o log da concentração do ponto final, e  $f$  é o número de tubos de reação em replicata, lidos para cada diluição da amostra sob teste.

**Interpretação.** A substância sob teste cumpre os requisitos se a concentração de endotoxina não for maior do que aquela especificada na monografia individual.

# ÍNDICE

## A

Absorção atômica, espectrofotometria .....	V.2.13.	(1988)
Ação, uso e doses .....	IV.	(1988)
Acetato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Acetato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Acetato de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Acetato de amônio 2 M .....	XII.2.	(1988)
Acetato de celulose .....	XII.2.	(1988)
Acetato de chumbo (II) triidratado .....	XII.2.	(1988)
Acetato de chumbo, papel .....	XII.2.	(1988)
Acetato de chumbo (II) SR .....	XII.2.	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada .....	XII.2.	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Acetato de cortisona .....	XII.2.	(1988)
Acetato de cortisona injetável .....	XII.2.	(1988)
Acetato de desoxicortona .....	XII.2.	(1988)
Acetato de etila .....	XII.2.	(1988)
Acetato de fenilmercúrio .....	XII.2.	(1988)
Acetato de indofenol SR .....	XII.2.	(1988)
Acetato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Acetato de prednisolona .....	XII.2.	(1988)
Acetato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Acetato de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Acetato de uranila .....	XII.2.	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR .....	XII.2.	(1988)
Acetato de zinco .....	XII.2.	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.13.	(1988)
Acetila, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Acetilacetona .....	XII.2.	(1988)
Acetona .....	XII.2.	(1988)
Acetona desidratada .....	XII.2.	(1988)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos .....	IV.	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.7.	(1988)
Ácido acético diluído .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético glacial .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético 0,045 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético M .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético 2 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético 5 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido acético SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido ascórbico .....	XII.2.	(1988)
Ácido benzoico .....	XII.2.	(1988)
Ácido bórico .....	XII.2.	(1988)
Ácido bórico, solução saturada .....	XII.2.	(1988)
Ácido bromídrico .....	XII.2.	(1988)
Ácido calconcarboxílico .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico diluído .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico M .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico M SV .....	XII.3.	(1988)
Ácido clorídrico 2 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido clorídrico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido crômico .....	XII.2.	(1988)
Ácido edético .....	XII.2.	(1988)

Ácido esteárico .....	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido fórmico .....	XII.2.	(1988)
Ácido fosfomolibdico .....	XII.2.	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% .....	XII.2.	(1988)
Ácido fosfórico .....	XII.2.	(1988)
Ácido fosfórico 6 M .....	XII.2.	(1988)
Ácido fosfórico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico .....	XII.2.	(1988)
Ácido metafosfórico .....	XII.2.	(1988)
Ácido metafosfórico-acético SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido nítrico .....	XII.2.	(1988)
Ácido nítrico fumegante .....	XII.2.	(1988)
Ácido nítrico M .....	XII.2.	(1988)
Ácido nítrico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido oxálico .....	XII.2.	(1988)
Ácido oxálico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido perclórico .....	XII.2.	(1988)
Ácido perclórico M .....	XII.2.	(1988)
Ácido perclórico 0,1 M SV em ácido acético glacial .....	XII.3.	(1988)
Ácido perclórico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido perfórmico .....	XII.2.	(1988)
Ácido salicílico .....	XII.2.	(1988)
Ácido sórbico .....	2	(1996)
Ácido sulfanílico .....	XII.2.	(1988)
Ácido sulfanílico SR .....	XII.2.	(1988)
Ácido sulfúrico .....	XII.2.	(1988)
Ácido sulfúrico M .....	XII.2.	(1988)
Ácido sulfúrico M SV .....	XII.3.	(1988)
Ácido sulfuroso .....	XII.2.	(1988)
Ácido tioglicólico .....	XII.2.	(1988)
Ácido tricloroacético .....	XII.2.	(1988)
Ágar .....	XII.2.	(1988)
Água, determinação .....	V.2.20.	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.6.	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação .....	V.4.2.3.	(1988)
Água, generalidades .....	IV.	(1988)
Água de bromo SR .....	XII.2.	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono .....	XII.2.	(1988)
Águas aromáticas .....	IV.	(1988)
Alaranjado de metila I .....	XII.1.	(1988)
Alaranjado de xilenol I .....	XII.1.	(1988)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos .....	IV.	(1988)
Alcalóide, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Álcool, determinação .....	V.3.4.8.	(1988)
Álcool isopropílico .....	XII.2.	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico .....	XII.2.	(1988)
Alizarina I .....	XII.1.	(1988)
Allura red AC (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
Alumínio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Alumínio, titulação por complexometria .....	V.3.4.4.	(1988)
Amaranto S .....	XII.2.	(1988)
Amaranto .....	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio .....	4	(1996)
Amarelo alimento 3 (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Amarelo alimento 4 (veja tartarazina) .....	70	(1996)
Amarelo crepúsculo .....	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio .....	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I .....	XII.1.	(1988)
Amarelo de dimetila I .....	XII.1.	(1988)
Amarelo de metanila I .....	XII.1.	(1988)

Amarelo naftol I .....	XII.1.	(1988)
Amarelo titan I .....	XII.1.	(1988)
Ambiente, animais de laboratório .....	XIII.2.2.	(1988)
Amido .....	7	(1996)
Amido I .....	XII.1.	(1988)
Amido SR .....	XII.2.	(1988)
Amido iodetado .....	XII.1.	(1988)
Amido solúvel .....	XII.2.	(1988)
Amidos .....	XII.2.	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Aminoácidos, análise .....	V.3.4.9.	(1988)
Aminofenazona .....	XII.2.	(1988)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Amônia, ensaio-limite .....	V.3.2.6.	(1988)
Amônia 6 M .....	XII.2.	(1988)
Amônia, solução concentrada .....	XII.2.	(1988)
Amônia SR .....	XII.2.	(1988)
Amônio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2.1.	(1988)
Análise de aminoácidos .....	V.3.4.9.	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos .....	V.4.2.	(1988)
Análise de solubilidade por fases .....	V.2.2.1.	(1988)
Análise de variância .....	VI.5.2.	(1988)
Anexos .....	XIII.	(1988)
Anidrido acético .....	XII.2.	(1988)
Anidrido acético-piridina SR .....	XII.2.	(1988)
Animais de laboratório .....	XIII.2.	(1988)
Anisaldeído .....	XII.2.	(1988)
Anisaldeído, solução .....	XII.2.	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade .....	VIII.	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	XIII.1.	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística .....	VI.10.2.	(1988)
Antimônio (III), ion, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.5.1.	(1988)
Aparelhos volumétricos .....	IV.	(1988)
Arsênio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Arsênio, ensaio-limite .....	V.3.2.5.	(1988)
Asparagina .....	XII.2.	(1988)
Avaliação física e química, recipientes de vidro .....	IX.2.2.	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro .....	IX.2.1.	(1988)
Azul alimento 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Azul brilhante .....	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio .....	9	(1996)
Azul de bromofenol I .....	XII.1.	(1988)
Azul de bromotimol I .....	XII.1.	(1988)
Azul de hidroxinaftol I .....	XII.1.	(1988)
Azul do nilo A1 .....	XII.1.	(1988)
Azul de oracet BI .....	XII.1.	(1988)
Azul de timol I .....	XII.1.	(1988)

## B

Banho-maria e banho a vapor .....	IV.	(1988)
Barbital .....	XII.2.	(1988)
Barbital sódico .....	XII.2.	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bário, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bário SRA .....	XII.2.	(1988)

Beladona .....	10	(1996)
Benzeno .....	XII.2.	(1988)
Benzoato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bicarbonato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Bifalato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Bifalato de potássio 0,05 M .....	XII.2.	(1988)
Biológicos, métodos .....	V.5.	(1988)
Bismuto, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)
Bissulfato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Bissulfito, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bissulfito de sódio .....	XII.2.	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.2.1.	(1988)
Blue EGS (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Boldo .....	11	(1996)
Borato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Bordeau S (veja amaranço) .....	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Brometo, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Brometo de iodo SR .....	XII.2.	(1988)
Brometo de potássio .....	XII.2.	(1988)
Bromo .....	XII.2.	(1988)
Bromo 0,2 M .....	XII.2.	(1988)
Butanol-1 .....	XII.2.	(1988)
Butilbrometo de escopolamina .....	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos .....	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável .....	12.2	(1996)

## C

Calciferol .....	XII.2.	(1988)
Cálcio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Cálcio SRA .....	XII.2.	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)
Calcona I .....	XII.1.	(1988)
Camomila .....	13	(1996)
Cápsulas de:		
Clofazimina .....	16.1	(1996)
Diazepam .....	23.1	(1996)
Nifedipino .....	53.1	(1996)
Carbonato de cálcio .....	XII.2.	(1988)
Carbonato de estrôncio .....	XII.2.	(1988)
Carbonato de lítio .....	XII.2.	(1988)
Carbonato de sódio anidro .....	XII.2.	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado .....	XII.2.	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado .....	XII.2.	(1988)
Carboximetilcelulose (veja carmelose) .....	V.2.17.	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna .....	V.2.17.	(1988)
Carmim da cochonilha .....	14	(1996)
Carmines (veja carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Cáscara sagrada .....	15	(1996)
Cefalina .....	XII.2.	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéica brasileira e colaboradores .....	III.	(1988)
Chumbo, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Chumbo SRA .....	V.3.1.	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)
CI Acid Blue 9 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
CI Food Blue 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
CI Food Red 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)

CI Food Red 17 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
CI Natural Green 3 ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
CI Natural Red 4 ( <i>veja</i> carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Cianeto de potássio .....	XII.2.	(1988)
Cicloexano .....	XII.2.	(1988)
Cineol, determinação .....	V.4.2.1	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.5.	(1988)
Cinzas sulfatadas (resíduos por incineração), determinação .....	V.2.10.	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.4.	(1988)
Citrato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Citrato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Clofazimina .....	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas .....	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Cloreto, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Cloreto cobaltoso .....	XII.2.	(1988)
Cloreto cobaltoso SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de amônio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de bário .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de bário SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de benzalcônio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de cálcio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de cálcio anidro .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de cálcio SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de magnésio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de mercúrio(II) .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de metileno .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de metilrosanilínio I .....	XII.1.	(1988)
Cloreto de paládio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de potássio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de potássio, solução saturada .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de sódio .....	XII.2.	(1988)
Cloreto de sódio 0,9% .....	XII.2.	(1988)
Cloreto estanoso .....	XII.2.	(1988)
Cloreto estanoso SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto férrico .....	XII.2.	(1988)
Cloreto férrico I .....	XIII.1.	(1988)
Cloreto férrico SR .....	XII.2.	(1988)
Cloreto mercúrio SR .....	XII.2.	(1988)
Cloretos, ensaio-limite .....	V.3.2.1.	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina .....	XII.2.	(1988)
Cloridrato de mercúrio(II) SR .....	XII.2.	(1988)
Clorobenzeno .....	XII.2.	(1988)
Clorofilina cúprica ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica .....	17	(1996)
Cloridrato de difenidramina .....	8	(1996)
Cloridrato de difenidramina, comprimidos .....	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral .....	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos .....	19.1	(1996)
Cloridrato de pilocarpina .....	20	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos .....	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável .....	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral .....	21.3	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos .....	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável .....	22.2	(1996)

Cobaltinitrito de sódio .....	XII.2.	(1988)
Cobre .....	XII.2.	(1988)
Cobre SRA .....	XII.2.	(1988)
Cobre(II), íon, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Cochineal Red A ( <i>veja</i> Ponceau 4R) .....	59	(1996)
Colírios .....	IV.	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos .....	VI.10.4.	(1988)
Combinação de estimativas de potência .....	VI.8.	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método .....	V.3.4.3.	(1988)
Complexométricas, titulações .....	V.3.4.4.	(1988)
Comprimidos:		
Butilbrometo de escopolamina .....	12.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina .....	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19.1	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.1	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.1	(1996)
Diazepam .....	32.2	(1996)
Hidroclorotiazida .....	33.1	(1996)
Malcato de dexclorfeniramina .....	45.1	(1996)
Metildopa .....	47.1	(1996)
Metronidazol .....	48.1	(1996)
Praziquantel .....	61.1	(1996)
Sulfato ferroso .....	69.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório .....	XIII.2.1.	(1988)
Conservação .....	IV.	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis .....	V.5.1.6.	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro .....	IX.2.1.	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos .....	VIII.2.	(1988)
Corante BRP .....	XII.1.	(1988)
Corantes .....	IV.	(1988)
Corantes, substâncias .....	XI.	(1988)
Cor de líquidos .....	V.2.12.	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.2.	(1988)
Crems .....	IV.	(1988)
<i>o</i> -Cresol .....	XII.2.	(1988)
Cristal violeta .....	XII.1.	(1988)
Cromato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Cromato de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Cromatografia .....	V.2.17.	(1988)
Cromatografia gás .....	V.2.17.5.	(1988)
Cromatografia em camada delgada .....	V.2.17.1.	(1988)
Cromatografia em coluna .....	V.2.17.3.	(1988)
Cromatografia em papel .....	V.2.17.2.	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão .....	V.2.17.4.	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento .....	VI.2.1.	(1988)
<b>D</b>		
Definições .....	IV.	(1988)
Densidade de massa, determinação .....	V.2.5.	(1988)
Densidade de massa, generalidades .....	IV.	(1988)
Densidade relativa, determinação .....	V.2.5.	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.1.	(1988)
Densidade relativa, generalidades .....	IV.	(1988)
Descrição de substância .....	IV.	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.3.	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1.	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2.	(1988)
Desintegração, testes .....	V.1.4.	(1988)

Dessecação até peso constante .....	IV.	(1988)
Dessecação, determinação da perda .....	V.2.9.	(1988)
Dessecador .....	IV.	(1988)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa .....	V.2.5.	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos .....	V.3.3.1.	(1988)
Determinação da granulometria dos pós .....	V.2.11.	(1988)
Determinação da massa .....	V.2.1.	(1988)
Determinação da metoxila .....	V.3.4.6.	(1988)
Determinação da perda por dessecação .....	V.2.9.	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3.	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento .....	V.2.4.	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação .....	V.2.3.	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão .....	V.2.2.	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos .....	V.3.3.2.	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3.	(1988)
Determinação da viscosidade .....	V.2.7.	(1988)
Determinação de água .....	V.2.20.	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais .....	V.4.2.3.	(1988)
Determinação de água e perda por dessecação .....	IV.	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos .....	V.3.3.6.	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais .....	V.4.2.5.	(1988)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração) .....	V.2.10.	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais .....	V.4.2.4.	(1988)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos .....	V.3.3.14.	(1988)
Determinação de material estranho em drogas vegetais .....	V.4.2.2.	(1988)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2.	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais .....	V.4.2.6.	(1988)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais .....	V.4.2.7.	(1988)
Determinação de peso em formas farmacêuticas .....	V.1.1.	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3.	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais .....	V.4.2.10.	(1988)
Determinação de volume em formas farmacêuticas .....	V.1.2.	(1988)
Determinação do álcool .....	V.3.4.8.	(1988)
Determinação do cineol em drogas vegetais .....	V.4.2.8.	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre .....	V.3.4.7.	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos .....	V.3.3.13.	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V.3.3.7.	(1988)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais .....	V.4.2.9.	(1988)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos .....	V.3.3.9.	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos .....	V.3.3.12.	(1988)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos .....	V.3.3.10.	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos .....	V.3.3.11.	(1988)
Determinação do índice de refração .....	V.2.6.	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos .....	V.3.3.4.	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos .....	V.3.3.8.	(1988)
Determinação do pH .....	V.2.19.	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico .....	V.2.8.	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos .....	V.3.3.5.	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2.	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1.	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5.	(1988)
Determinações em gorduras e óleos .....	V.3.3.	(1988)
Diacetato de clorexidina .....	XII.2.	(1988)
Diazepam .....	23	(1996)
Diazepam, cápsulas .....	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos .....	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável .....	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral .....	23.4	(1996)
Diazotação, titulações .....	V.3.4.1.	(1988)
Dicloreto de etileno .....	XII.2.	(1988)

Diclorofenol-indofenol, solução padrão .....	XII.3.	(1988)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico .....	XII.2.	(1988)
Dicromato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Dicromato de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Dietilamina .....	XII.2.	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata .....	XII.2.	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR .....	XII.2.	(1988)
Difenilcarbazida .....	XII.2.	(1988)
Difenilcarbazida I .....	XII.1.	(1988)
Difenilcarbazida SR .....	XII.2.	(1988)
Difenilcarbazona .....	XII.2.	(1988)
Difenilcarbazona I .....	XII.1.	(1988)
Diftalato de potássio 0,05 M (veja hiftalato) .....	XII.2.	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.1.	(1988)
Digital, ensaio biológico .....	V.5.2.12.	(1988)
Digital, ensaio estatístico .....	VI.10.1.	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído .....	XII.2.	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico .....	XII.2.	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Dimetilformamida .....	XII.2.	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	XII.2.	(1988)
Dioxana .....	XII.2.	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação .....	V.3.4.7.	(1988)
Dióxido de enxofre .....	XII.2.	(1988)
Dióxido de manganês .....	XII.2.	(1988)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5.	(1988)
Ditiol .....	XII.2.	(1988)
Ditiol SR .....	XII.2.	(1988)
Ditizona .....	XII.2.	(1988)
Ditizona SR .....	XII.2.	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol .....	XII.2.	(1988)
Ditizona 0,002% em tetracloreto de carbono .....	XII.2.	(1988)
Doses .....	IV.	(1988)
Doses e medidas aproximadas .....	IV.	(1988)
Drogas vegetais, métodos de análise .....	V.4.2.	(1988)
Duração do efeito da insulina .....	V.5.2.4.	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos .....	V.1.3.1.	(1988)

## E

Edetato dissódico .....	XII.2.	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M .....	XII.2.	(1988)
Edetato dissódico, 0,05 M SV .....	XII.3.	(1988)
Eletroforese .....	V.2.22.	(1988)
Elixires .....	IV.	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento .....	IV.	(1988)
Eosina Y I .....	XII.1.	(1988)
Emulsões .....	IV.	(1988)
Endotoxinas bacterianas .....	V.5.1.9.	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste .....	V.5.1.9.	(1996)
Enriquecimento não seletivo, pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.1.	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina .....	V.5.2.2.	(1988)
Ensaio biológico de digital .....	V.5.2.12.	(1988)
Ensaio biológico de felipressina .....	V.5.2.15.	(1988)
Ensaio biológico de glucagon .....	V.5.2.5.	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina .....	V.5.2.10.	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica .....	V.5.2.9.	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica .....	V.5.2.8.	(1988)
Ensaio biológico de heparina .....	V.5.2.6.	(1988)
Ensaio biológico de insulina .....	V.5.2.3.	(1988)

Ensaio biológico de lipressina .....	V.5.2.14.	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina .....	V.5.2.11.	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina .....	V.5.2.1.	(1988)
Ensaio biológico de somatotrofina .....	V.5.2.16.	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina .....	V.5.2.7.	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina .....	V.5.2.13.	(1988)
Ensaio-limite para amônia .....	V.3.2.6.	(1988)
Ensaio-limite para arsênio .....	V.3.2.5.	(1988)
Ensaio-limite para cloretos .....	V.3.2.1.	(1988)
Ensaio-limite para ferro .....	V.3.2.4.	(1988)
Ensaio-limite para metais pesados .....	V.3.2.3.	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos .....	V.3.2.2.	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17.	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar .....	V.5.2.17.1.	(1988)
Ensaio microbiológico por turbidimetria .....	V.5.2.17.2.	(1988)
Ensaos químicos .....	V.3.4.	(1988)
Ensaos biológicos .....	V.5.2.	(1988)
Ensaos biológicos, precisão .....	IV.	(1988)
Ensaos biológicos, procedimentos estatísticos .....	VI.	(1988)
Ensaos diretos .....	VI.4.	(1988)
Ensaos estatísticos, exemplos .....	VI.10.	(1988)
Ensaos indiretos quantitativos .....	VI.5.	(1988)
Ensaos indiretos "tudo ou nada" .....	VI.7.	(1988)
Ensaos-limite para impurezas inorgânicas .....	V.3.2.	(1988)
Eritrosina .....	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio .....	25	(1996)
Eritrosina sódica ( <i>veja</i> Eritrosina) .....	24	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica .....	V.2.13.	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho .....	V.2.14.	(1988)
Espectrofotometria de fluorescência .....	V.2.15.	(1988)
Espíritos .....	IV.	(1988)
Estatísticas, tabelas .....	VI.10.	(1988)
Estearato de metila .....	XII.2.	(1988)
Estearato de magnésio .....	26	(1996)
Éster, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.9.	(1988)
Esterilidade, teste .....	V.5.1.1.	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pes- quisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.4.	(1988)
Esterilização, métodos .....	X.	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa .....	V.3.1.3.	(1988)
Esteróides, identificação .....	V.3.1.2.	(1988)
Estimativa da potência e limites de confiança .....	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual .....	VI.9.11.	(1988)
Estimativa de potência, combinação .....	VI.8.	(1988)
Estolato de eritromicina .....	XII.2.	(1988)
Estrôncio SRA .....	XII.2.	(1988)
Etanol .....	XII.2.	(1988)
Etanol absoluto .....	XII.2.	(1988)
Éter de petróleo .....	XII.2.	(1988)
Éter etílico .....	XII.2.	(1988)
Ética, animais de laboratório .....	XIII.2.5.	(1988)
Eucalipto .....	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência .....	VI.10.4.	(1988)
Exemplo de ensaio direto .....	VI.10.1.	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada" .....	VI.10.3.	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos .....	VI.10.	(1988)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos .....	VI.10.2.	(1988)
Extratos fluidos .....	IV.	(1988)
Extratos .....	IV.	(1988)
Extratos moles .....	IV.	(1988)

Extratos secos .....	IV.	(1988)
<b>F</b>		
Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3.	(1988)
Farmacognosia, métodos .....	V.4.	(1988)
FD & C Blue nº 1 (veja Azul brilhante) .....	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 (veja Indigotina) .....	34	(1996)
FD & C Red nº 2 (veja Ponceau 4R) .....	59	(1996)
FD & C Red nº 3 (veja Eritrosina) .....	24	(1996)
FD & C Red nº 40 (veja Vermelho 40) .....	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 (veja Amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 (veja Tartarazina) .....	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.15.	(1988)
Fenol .....	XII.2.	(1988)
Fenolftaleína .....	XII.2.	(1988)
Fenolftaleína I .....	XII.1.	(1988)
Fenolftaleína 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Fenotiazinas, identificação .....	V.3.1.5.	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas .....	V.3.1.6.	(1988)
2-Fenoxietanol .....	XII.2.	(1988)
Ferricianeto de potássio .....	XII.2.	(1988)
Ferricianeto de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Ferrocianeto de potássio .....	XII.2.	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Ferro, ensaio-limite .....	V.3.2.4.	(1988)
Ferro(ico), reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Ferro(oso), reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Fitofármacos, veja preparo de material vegetal .....	4.1.	(1988)
Fluoreto de cálcio .....	XII.2.	(1988)
Fluorescência, espectrofotometria .....	V.2.15.	(1988)
Formaldeído .....	XII.2.	(1988)
Formamida .....	XII.2.	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso .....	V.1.1.	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume .....	V.1.2.	(1988)
Fórmula química .....	IV.	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Fosfato de potássio monobásico .....	XII.2.	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado .....	XII.2.	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado .....	XII.2.	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR .....	XII.2.	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado .....	XII.2.	(1988)
Fosfato equimolar 0,05 M .....	XII.2.	(1988)
Friabilidade, determinação em comprimidos .....	V.1.3.2.	(1988)
Frutose .....	XII.2.	(1988)
Frutose 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos .....	VI.2.	(1988)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.3.	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa .....	V.2.2.	(1988)
<b>G</b>		
Galactose .....	XII.2.	(1988)
Galactose 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Geis .....	IV.	(1988)
Gelborange S (veja Amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Gelatina .....	XII.2.	(1988)
Generalidades .....	IV.	(1988)

Genética, animais de laboratório .....	XIII.2.4.	(1988)
Glicerol .....	XII.2.	(1988)
Glicose .....	28	(1996)
Glicose .....	XII.2.	(1988)
Glicose 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Glossário de símbolos .....	VI.1.	(1988)
Glucagon, ensaio biológico .....	V.5.2.5.	(1988)
Gonadorelina, ensaio biológico .....	V.5.2.10.	(1988)
Gonadotrofina coriônica .....	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável .....	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico .....	V.5.2.9.	(1988)
Gonadotrofina, ensaio estatístico .....	VI.10.2.	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico .....	V.5.2.8.	(1988)
Gorduras e óleos, determinações .....	V.3.3.	(1988)
Granulometria dos pós, determinação .....	V.2.11.	(1988)

## H

Hamamelis .....	30	(1996)
Heparina cálcica .....	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável .....	31.1	(1996)
Heparina, ensaio biológico .....	V.5.2.6.	(1988)
Heparina, ensaio estatístico .....	VI.10.2.	(1988)
Heparina sódica .....	XII.2.	(1988)
Heparina sódica .....	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável .....	32.1	(1996)
Heptano .....	XII.2.	(1988)
<i>n</i> -Heptano .....	XII.2.	(1988)
Hexano .....	XII.2.	(1988)
<i>n</i> -Hexano .....	XII.2.	(1988)
Hidrato de cloral .....	XII.2.	(1988)
Hidroclorotiazida .....	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos .....	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de amônio 6 <i>M</i> .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de cálcio .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de cálcio SR .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25°C .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de potássio .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 <i>M</i> .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de potássio <i>M</i> SV .....	XII.3.	(1988)
Hidróxido de sódio .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> SV .....	XII.3.	(1988)
Hidróxido de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio .....	XII.2.	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3.	(1988)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.12.	(1988)
Hidroxitolueno butilado .....	XII.2.	(1988)
Hipofosfito de sódio .....	XII.2.	(1988)
Hipofosfito de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Histamina, teste para .....	V.5.1.5.	(1988)
Histórico .....	II.	(1988)
Hormônio do crescimento, <i>veja</i> somatotrofina .....	V.5.2.16.	(1988)

I		
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.2.	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.5.	(1988)
Identificação, reações .....	V.3.1.	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral .....	V.5.1.7.	(1988)
Imidazol .....	XII.2.	(1988)
Impurezas .....	IV.	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite .....	V.3.2.	(1988)
Incineração até peso constante .....	IV.	(1988)
Indicadores .....	X.2.	(1988)
Indicadores biológicos .....	IV.	(1988)
Indicadores, generalidades .....	XII.1.	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.13.	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.7.	(1988)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.9.	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.9.	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.12.	(1988)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.10.	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.11.	(1988)
Índice de refração, determinação .....	V.2.6.	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.4.	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.8.	(1988)
Índigo carmim ( <i>veja</i> Indigotina) .....	34	(1996)
Indigotina .....	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio .....	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção .....	V.2.14.	(1988)
Injetáveis .....	IV.	(1988)
Injetável de insulina neutra ( <i>veja</i> insulina neutra, Injetável de) .....	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina .....	38	(1996)
INS 102 ( <i>veja</i> Tartarazina) .....	70	(1996)
INS 110 ( <i>veja</i> Amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
INS 120 ( <i>veja</i> Carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
INS 123 ( <i>veja</i> Amaranço) .....	3	(1996)
INS 124 ( <i>veja</i> Ponceau 4R) .....	59	(1996)
INS 127 ( <i>veja</i> Eritrosina) .....	24	(1996)
INS 129 ( <i>veja</i> Vermelho 40) .....	73	(1996)
INS 133 ( <i>veja</i> Azul brilhante) .....	8	(1996)
INS 141 ii ( <i>veja</i> Clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Insulina .....	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) ( <i>veja</i> insulina) .....	36	(1996)
Insulina, duração do efeito .....	V.5.2.4.	(1988)
Insulina, ensaio biológico .....	V.5.2.3.	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado) .....	VI.10.2.	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada) .....	VI.10.3	(1988)
Insulina humana .....	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável .....	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zincica (composta), suspensão de) .....	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de .....	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de) .....	38	(1996)
Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zincica (cristalina) suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zincica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Insulina zincica (cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zincica (composta), suspensão injetável de) .....	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância .....	IV.	(1988)
Iodeto de mercúrio (II) .....	XII.2.	(1988)

Iodeto de potássio .....	XII.2.	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> .....	XII.2.	(1988)
Iodeto de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino .....	XII.2.	(1988)
Iodeto de sódio .....	XII.2.	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético .....	XII.2.	(1988)
Iodeto, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.10.	(1988)
Iodo .....	XII.2.	(1988)
Iodo SR .....	XII.2.	(1988)
Iodo 0,5% SR .....	XII.2.	(1988)
Iodo 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Iodobismutato de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético .....	XII.2.	(1988)
Iodo 1% em metanol .....	XII.2.	(1988)
Ions, grupos e funções, reações de identificação .....	V.3.1.1.	(1988)
Ipecacuanha .....	41	(1996)
Irganox 1010 .....	XII.2.	(1988)
Irganox 1076 .....	XII.2.	(1988)
Irganox P 5.800 .....	XII.2.	(1988)
 <b>J</b>		
Jaborandi .....	42	(1996)
 <b>K</b>		
Karl-Fischer, reagente .....	V.2.20.1.	(1988)
 <b>L</b>		
Lactato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Lactose .....	43	(1996)
Lactose .....	XII.2.	(1988)
Lactose 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Lanolina anidra .....	44	(1996)
Laurato de metila .....	XII.2.	(1988)
Laurilsulfato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Lecitina .....	XII.2.	(1988)
Limites de confiança e potência média ponderada .....	VI.8.1.	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos .....	IV.	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas .....	IV.	(1988)
Lipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor .....	V.2.12.	(1988)
Lítio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Lítio SRA .....	XII.2.	(1988)
Loções .....	IV.	(1988)
 <b>M</b>		
Macrogol 300 .....	XII.2.	(1988)
Magnésio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Magnésio SRA .....	XII.2.	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)
Magneson .....	XII.2.	(1988)
Magneson I .....	XII.1.	(1988)

Maleato de dexclorfeniramina .....	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos .....	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável .....	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral .....	45.3	(1996)
Manitol .....	46	(1996)
Massa atômica relativa .....	IV.	(1988)
Massas atômicas, símbolos e nomes .....	XIII.3.	(1988)
Massa, determinação .....	V.2.1.	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.14.	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem .....	IV.	(1988)
Material para cromatografia .....	V.2.17.6.	(1988)
Material plástico .....	IX.1.1.	(1988)
Material plástico, recipientes .....	IX.2.2.	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1.	(1988)
Materiais estranhos, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.2.	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC) .....	IX.1.1.1.	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1.	(1988)
Médias móveis .....	VI.6.	(1988)
Medicamentos pressurizados .....	IV.	(1988)
Medidas aproximadas e doses .....	IV.	(1988)
Medidas de pressão .....	IV.	(1988)
Meio não-aquoso, titulações .....	V.3.4.5.	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17.	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.4.	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade .....	V.5.1.1.	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.11.	(1988)
Mercurio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Mercurio .....	XII.2.	(1988)
Mercurio SRA .....	XII.2.	(1988)
Metabissulfito sódico .....	XII.2.	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite .....	V.3.2.3.	(1988)
Metanol .....	XII.2.	(1988)
Metenamina .....	XII.2.	(1988)
Metildopa .....	47	(1996)
Metildopa, comprimidos .....	47.1	(1996)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água .....	V.2.20.2.	(1988)
Métodos biológicos .....	V.5.	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio .....	V.3.4.3.	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade .....	V.5.1.1.	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água .....	V.2.20.3.	(1988)
Método de inoculação ou direto, teste de esterilidade .....	V.5.1.1.	(1988)
Métodos químicos .....	V.3.	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.2.	(1988)
Método volumétrico, determinação de água .....	V.2.20.1.	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade dos antibacterianos, antibiograma .....	XIII.1.	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII.	(1988)
Métodos de análise .....	V.	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2.	(1988)
Métodos de esterilização .....	X.1.	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos .....	V.2.	(1988)
Métodos físicos, esterilização .....	X.1.1.	(1988)
Métodos de farmacognosia .....	V.4.	(1988)
Métodos de preparação .....	X.	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	V.3.	(1988)
Metoxiazobenzeno .....	XII.2.	(1988)
Metoxiazobenzeno SR .....	XII.2.	(1988)
Metóxido de potássio .....	XII.2.	(1988)
Metóxido de sódio .....	XII.2.	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Metoxila, determinação .....	V.3.4.6.	(1988)

Metronidazol .....	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos .....	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos ..	V.5.2.17.	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios .....	XIII.5.	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem .....	V.5.1.6.	(1988)
Miristato de metila .....	XII.2.	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR .....	XII.2.	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador .....	XII.1.	(1988)
Mistura indicadora ABT, VM, F .....	XII.1.	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T .....	XII.2.	(1988)
Molibdato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Molibdato de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Molibdovanádio SR .....	XII.2.	(1988)
Monosteato de sorbitano .....	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano .....	50	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano .....	52	(1996)

## N

1-Naftilamina .....	XII.2.	(1988)
2-Naftol .....	XII.2.	(1988)
2-Naftol SR .....	XII.2.	(1988)
1-Naftolbenzefinal .....	XII.1.	(1988)
1-Naftolftalcina I .....	XII.1.	(1988)
Naphтол Rot S (veja amaranto) .....	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria .....	V.2.16.	(1988)
Negro de eriocromo T I .....	XII.1.	(1988)
Negro de eriocromo T .....	XII.2.	(1988)
Nifedipino .....	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas .....	53.1	(1996)
Nitrato de pilocarpina .....	54	(1996)
Ninidrina .....	XII.2.	(1988)
Ninidrina SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Nitrato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de bário .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de cobalto(II) .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de chumbo .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de lantânio .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de lantânio SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de mercúrio (I) .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de mercúrio (I) SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de mercúrio (II) .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de mercúrio (II) 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Nitrato de prata .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de prata SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrato de tório .....	XII.2.	(1988)
Nitrato fenilmercúrico .....	XII.2.	(1988)
Nitrito de sódio .....	XII.2.	(1988)
Nitrito de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Nitrito, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Nitrobenzeno .....	XII.2.	(1988)

Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2.	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias .....	V.3.4.1.	(1988)
Nome químico .....	IV.	(1988)
Nomenclatura .....	IV.	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas .....	XIII.3.	(1988)
Nova Coccina (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Nutrição, animais de laboratório .....	XIII.2.3.	(1988)

## O

Odor, generalidades .....	IV.	(1988)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.6.	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.7.	(1988)
Óvulos .....	IV.	(1988)
Oxalato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Oxalato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Oxalato de amônio I .....	XII.1.	(1988)
Oxalato de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Oxalato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Óxido de alumínio .....	XII.2.	(1988)
Óxido de hólmio .....	XII.2.	(1988)
Óxido de magnésio .....	XII.2.	(1988)
Óxido mercúrico .....	XII.2.	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico .....	V.5.2.1.	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico .....	VI.10.2.	(1988)

## P

Padrões e substâncias de referência .....	IV.	(1988)
Paládio SRA .....	XII.2.	(1988)
Palmitato de metila .....	XII.2.	(1988)
Papel de amarelo de titan .....	XII.1.	(1988)
Papel de amido iodetato .....	XII.1.	(1988)
Papel de fenolfaleína .....	XII.1.	(1988)
Papel de prata-manganês .....	XII.2.	(1988)
Papel de tornassol azul .....	XII.1.	(1988)
Papel de tornassol vermelho .....	XII.1.	(1988)
Papel de vermelho de congo .....	XII.1.	(1988)
Pastas .....	IV.	(1988)
Patógenos, método geral .....	V.5.1.7.	(1988)
Pentóxido de fósforo .....	XII.2.	(1988)
Pentóxido de vanádio .....	XII.2.	(1988)
Peptona .....	XII.2.	(1988)
Perda por dessecação, determinação .....	V.2.9.	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água .....	IV.	(1988)
Permanganato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Permanganato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Permanganato de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Peroxidissulfato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3% .....	XII.2.	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado .....	XII.2.	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR .....	XII.2.	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.11.	(1988)
Peróxido, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Persulfato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Peso constante, dessecação .....	IV.	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.1.	(1988)
Pesos e medidas .....	IV.	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.3.	(1988)

Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.6.	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4.	(1988)
pH, determinação .....	V.2.19.	(1988)
Piridina .....	XII.2.	(1988)
Pirogênios, teste .....	V.5.1.2.	(1988)
Plástico, material .....	IX.1.1.	(1988)
Pó para soluções injetáveis:		
Somatropina .....	65.1	(1996)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.5.	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação .....	V.2.8.	(1988)
Polarografia .....	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso .....	V.2.18.	(1988)
Poliacrilamida .....	XII.2.	(1988)
Poliestireno .....	IX.1.1.2.4.	(1988)
Poliestireno opaco .....	IX.1.1.2.5.	(1988)
Poliétileno de alta densidade .....	IX.1.1.2.2.	(1988)
Poliétileno de baixa densidade .....	IX.1.1.2.1.	(1988)
Polioléfinas .....	IX.1.1.2.	(1988)
Polipropileno .....	IX.1.1.2.3.	(1988)
Polissorbato 20 .....	55	(1996)
Polissorbato 40 .....	56	(1996)
Polissorbato 60 .....	57	(1996)
Polissorbato 80 .....	58	(1996)
Polissorbato 80 .....	XII.2.	(1988)
Pomadas .....	IV.	(1988)
Ponceau 4R .....	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio .....	60	(1996)
Porcentagens .....	IV.	(1988)
Pós, determinação da granulometria .....	V.2.11.	(1988)
Potássio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Potássio SRA .....	XII.2.	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa .....	VI.5.4.	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança .....	VI.8.1.	(1988)
Prata, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Praziquantel .....	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos .....	61.1	(1996)
Prazo de validade .....	IV.	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos .....	IV.	(1988)
Prednisolona .....	XII.2.	(1988)
Prednisona .....	XII.2.	(1988)
Prefácio .....	I.	(1988)
Preparo de soluções .....	IV.	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas .....	IV.	(1988)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos .....	V.4.1.	(1988)
Pressão reduzida .....	IV.	(1988)
Preto brilhante BN .....	XII.2.	(1988)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI.	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos .....	V.1.	(1988)
Processos de fabricação .....	IV.	(1988)
Produção de discos .....	VIII.1.	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII.	(1988)
Propilenoglicol .....	62	(1996)
Propilenoglicol .....	XII.2.	(1988)
Protamina (sulfato), ensaio biológico .....	V.5.2.7.	(1988)
Prova em branco .....	IV.	(1988)
Púrpura de bromocresol I .....	XII.1.	(1988)
Púrpura de metacresol I .....	XII.1.	(1988)

## Q

Quadrado latino, tipos de delineamento .....	VI.5.1.	(1988)
Quinalizarina .....	XII.2.	(1988)

## R

Radiofármacos .....	VII.	(1988)
Reações de identificação (Conceito) .....	IV.	(1988)
Reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções .....	IV.	(1996)
Reagentes .....	XII.	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol .....	XII.1.	(1988)
Reagentes e soluções reagentes .....	XII.2.	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas .....	IV.	(1988)
Recipientes .....	IX.2.	(1988)
Recipientes de material plástico .....	IX.2.2.	(1988)
Recipientes de vidro .....	IX.2.1.	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação .....	IX.	(1988)
Refração, determinação do índice .....	V.2.6.	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII.	(1988)
Resazurina .....	XII.2.	(1988)
Resazurina I .....	XII.1.	(1988)
Resíduo por incineração, determinação .....	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação .....	V.1.3.	(1988)
Resorcinol .....	XII.2.	(1988)
Resorcinol I .....	XII.1.	(1988)
Rotulagem .....	IV.	(1988)

## S

Sacarose .....	63	(1996)
Sacarose .....	XII.2.	(1988)
Sacarose 0,1% .....	XII.2.	(1988)
Safranina 0 .....	XII.2.	(1988)
Salicilato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.8.	(1988)
Segurança biológica, testes .....	V.5.1.	(1988)
Senec .....	64	(1996)
Sílica-gel dessecada .....	XII.2.	(1988)
Sílica-gel "G" .....	XII.2.	(1988)
Sílica-gel "GF 254" .....	XII.2.	(1988)
Sílica-gel "H" .....	XII.2.	(1988)
Sílica-gel "HF 254" .....	XII.2.	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI.1.	(1988)
Sódio, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Sódio SRA .....	XII.2.	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.3.	(1988)
Solubilidade por fases, análise .....	V.2.2.1.	(1988)
Solubilidade .....	IV.	(1988)
Solução de bário 10 ppm .....	XII.2.	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm .....	XII.2.	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm .....	XII.2.	(1988)
Solução de estanho 5 ppm .....	XII.2.	(1988)
Solução de Karl-Fischer .....	XII.2.	(1988)
Solução de zinco 10 ppm .....	XII.2.	(1988)

Soluções e reagentes .....	XII.2.	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) ...	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17.	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores) .....	XII.1.	(1988)
Soluções injetáveis:		
Butilbrometo de escopolamina .....	12.2	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.2	(1996)
Diazepam .....	23.3	(1996)
Gonadotrofina coriônica .....	29.1	(1996)
Heparina cálcica .....	31.1	(1996)
Heparina sódica .....	32.1	(1996)
Insulina (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina humana .....	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.2	(1996)
Soluções orais:		
Cloridrato de difenidramina .....	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.3	(1996)
Diazepam .....	23.4	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.3	(1996)
Sulfato ferroso .....	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadoras, colorimétricas e volumétricas .....	IV.	(1988)
Soluções volumétricas .....	XII.3.	(1988)
Somatotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.16.	(1988)
Somatropina .....	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção .....	65.1	(1996)
Sorbitol .....	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70% .....	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70%-rica em sorbitol .....	68	(1996)
Subnitrato de bismuto .....	XII.2.	(1988)
Substâncias adjuvantes .....	IV.	(1988)
Substâncias corantes .....	XI.	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.10.	(1988)
Substâncias pressoras, teste .....	V.5.1.8.	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4.	(1988)
Substâncias vasodepressoras, teste .....	V.5.1.4.	(1988)
Succinato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Sudan III .....	XII.2.	(1988)
Sulfanilamida .....	XII.2.	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado .....	XII.2.	(1988)
Sulfato cúprico SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de bário .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de cádmio .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de cálcio hemidratado .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de manganês .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de protamina .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de sódio anidro .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Sulfato férrico .....	XII.2.	(1988)
Sulfato férrico amoniacal .....	XII.2.	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato ferroso .....	69	(1996)

Sulfato ferroso, comprimidos .....	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado .....	XII.2.	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral .....	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M .....	XII.2.	(1988)
Sulfato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.2.	(1988)
Sulfeto de amônio em solução .....	XII.2.	(1988)
Sulfeto de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfeto de hidrogênio .....	XXII.2.	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfeto de sódio .....	XII.2.	(1988)
Sulfeto de sódio SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfito, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4.	(1988)
Sunset Yellow FCF (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Supositórios .....	IV.	(1988)
Suspensão de insulina zínica (composta) .....	40	(1996)
Suspensão de insulina zínica (cristalina) .....	39	(1996)
Suspensão injetável de insulina lenta (veja insulina zínica composta), suspensão de .....	40	(1996)
Suspensão injetável de insulina NPH (veja insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Suspensão injetável de insulina ultra-lenta (veja insulina zínica cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Suspensões .....	IV.	(1988)

## T

Tabelas estatísticas .....	VI.9.	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio .....	XII.4.	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio .....	XII.4.	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5 .....	XII.4.	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4 .....	XII.4.	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0 .....	XII.4.	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2 .....	XII.4.	(1988)
Tampão amônia - pH 10,9 .....	XII.4.	(1988)
Tampão barbital - pH 8,6 .....	XII.4.	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0 .....	XII.4.	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0 .....	XII.4.	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8 .....	XII.4.	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2 .....	XII.4.	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025 - pH 6,86 .....	XII.4.	(1988)
Tampão fosfato M/15 - pH 7,0 .....	XII.4.	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4 .....	XII.4.	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5 .....	XI.4.	(1988)
Tanino .....	XII.2.	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina .....	XII.2.	(1988)
Tartarato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Tartarato de sódio e potássio .....	XII.2.	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR .....	XII.2.	(1988)
Tartarato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Tartrazina .....	70	(1996)
Tartarazina, laca de alumínio .....	71	(1996)
Temperatura ambiente .....	IV.	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação .....	V.2.4.	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3.	(1988)
Temperatura de fusão, determinação .....	V.2.2.	(1988)

Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.2.	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3.	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.4.1.	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação .....	V.1.4.2.	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.5.	(1988)
Teste de esterilidade .....	V.5.1.1.	(1988)
Teste de pirogênicos .....	V.5.1.2.	(1988)
Teste de toxicidade .....	V.5.1.3.	(1988)
Teste de valores aberrantes .....	VI.9.	(1988)
Teste para histamina .....	V.5.1.5.	(1988)
Teste para substâncias pressoras .....	V.5.1.8.	(1988)
Teste para substâncias vasodepressoras .....	V.5.1.4.	(1988)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.2.	(1988)
Testes de desintegração .....	V.1.4.	(1988)
Testes de segurança biológica .....	V.5.1.	(1988)
Testes de validade .....	VI.5.3.	(1988)
Tetraborato sódico .....	XII.2.	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 M .....	XII.2.	(1988)
Tetracloreto de carbono .....	XII.2.	(1988)
Tetrafenilborato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 M SV .....	XII.3.	(1988)
Tetraidrofurano .....	XII.2.	(1988)
Tetraiodofluoresceína (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 M .....	XII.2.	(1988)
Timolftaleína I .....	XII.1.	(1988)
Tinturas .....	IV.	(1988)
Tioacetamida .....	XII.2.	(1988)
Tioacetamida SR .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato de amônio .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato de amônio I .....	XII.1.	(1988)
Tiocianato de amônio SR .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Tiocianato de amônio 0,5 M .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato de potássio .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente M .....	XII.2.	(1988)
Tiocianato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Tioglicolato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Tiosulfato de sódio .....	XII.2.	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M .....	XII.2.	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M SV .....	XII.3.	(1988)
Tiosulfato, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5.1.	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro .....	IX.2.1.	(1988)
Titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)
Titulações em meio não-aquoso .....	V.3.4.5.	(1988)
Titulações por diazotação .....	V.3.4.1.	(1988)
Título .....	IV.	(1988)
Tolueno .....	XII.2.	(1988)
Torina .....	XII.2.	(1988)
Tomassol I .....	XII.1.	(1988)
Toxicidade, teste .....	V.5.1.3.	(1988)
Trióxido de arsênio .....	XII.2.	(1988)
Trióxido de cromo .....	XII.2.	(1988)
Tropeolina 0 I .....	XII.1.	(1988)
Tropeolina 00 I .....	XII.1.	(1988)
Trombina .....	XII.2.	(1988)
Tromboplastina .....	XII.2.	(1988)
Trometamina .....	XII.2.	(1988)
Turbidimetria e nefelometria .....	V.2.16.	(1988)

Turbidimetria, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.2.	(1988)
<b>U</b>		
Ungüentos, veja preparações tópicas semi-sólidas .....	IV.	(1988)
Unidade de medida .....	IV.	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades .....	XIII.4.	(1988)
Uniformidade de doses unitárias .....	V.1.6.	(1996)
Uso e doses .....	IV.	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção .....	V.2.14	(1988)
<b>V</b>		
Valeriana .....	72	(1996)
Validade, testes .....	VI.5.3.	(1988)
Valores aberrantes .....	VI.3.	(1988)
Variância, análise .....	VI.5.2.	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico .....	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica .....	XII.2.	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos .....	V.4.1.	(1988)
Verde de bromocresol I .....	XII.1.	(1988)
Verde de metila I .....	XII.1.	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Vermelho alimento 9 (veja amaranço) .....	3	(1996)
Vermelho alimento 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
Vermelho cresol I .....	XII.1.	(1988)
Vermelho de cochonilha (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vermelho de congo I .....	XII.1.	(1988)
Vermelho de fenol I .....	XII.1.	(1988)
Vermelho 40 .....	73	(1996)
vermelho 40, laca de alumínio .....	74	(1996)
Vermelho de metila I .....	XII.1.	(1988)
Vermelho de quinaldina I .....	XII.1.	(1988)
vermelho natural 4 (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos .....	IX.2.1.	(1988)
Vidro, recipientes .....	IX.2.1.	(1988)
Viscosidade, determinação .....	V.2.7.	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.2.	(1988)
<b>X</b>		
Xantina, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Xaropes .....	IV.	(1988)
<b>Z</b>		
Zinco ativado .....	XII.2.	(1988)
Zinco granulado .....	XII.2.	(1988)
Zinco, reações de identificação .....	V.3.1.	(1988)
Zinco SRA .....	XII.2.	(1988)
Zinco, titulações complexométricas .....	V.3.4.4.	(1988)

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Segundo Fascículo



**ATHENEU EDITORA SÃO PAULO**

Rua Marconi, 131 - 2.º andar

01047-910 - São Paulo - SP

Fone: (11) 255-1606 - Fax: 255-1798

<http://www.atheneu.com> - e-mail: [atheneu@atheneu.com](mailto:atheneu@atheneu.com)

**2000**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Farmacopéia brasileira, parte II, fascículo 2 /  
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia  
Brasileira. - 4. ed. - São Paulo : Atheneu  
Editora, 2000.

1. Farmacopéia - Brasil I. Comissão Permanente  
de Revisão da Farmacopéia Brasileira

00-4883

CDD-615.1181

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Farmacopéia brasileira 615.1181



RESOLUÇÃO Nº 106, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2000.

**A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária** no uso da atribuição que lhe confere inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 13 de dezembro de 2000,

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adotou a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 2 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pela Portaria nº 12 - ANVS, de 20 de janeiro de 2000.

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

## **PARTE II**

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão. Os textos da Parte I são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

**MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE**  
JOSÉ SERRA

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**  
**DIRETOR PRESIDENTE**  
GONZALO VECINA NETO

**DIRETORIA COLEGIADA**  
GONZALO VECINA NETO  
LUÍS CARLOS WANDERLEY LIMA  
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA  
RICARDO OLIVA  
LUIZ MILTON VELOSO COSTA

**COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO**  
**DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**  
**PRESIDENTE**  
CELSO F. BITTENCOURT

CYPRIANO CARDOSO FILHO  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da Universidade Federal  
do Paraná  
Curitiba, PR

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELZA ANDERS SAAD  
Farmacêutica  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo, SP

GERALDO FENERICH  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
do Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO  
Farmacêutico  
Conselho Federal de Farmácia  
Brasília, DF

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
Fluminense  
Niterói, RJ

SALVADOR ALVES PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
do Grande Rio  
Duque de Caxias, RJ

## COLABORADORES DO FASCÍCULO 2

ADRIANO MAX MOREIRA REIS

Farmacêutico

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ALYSON M. DE FREITAS

Bolsista da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

AMÉLIA T. HENRIQUES

Professora

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA CAROLINA WINKLER

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

ANA CRISTINA PANTOJA

Bolsista da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ANA CRISTINA R. DE B. CORREIA

Farmacêutica

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

ANA PAULA ZANINI FRASSON

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ANGÉLICA GARCIA COUTO

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ANTONIO JOSÉ LAPA

Professor

Escola Paulista de Medicina da  
Universidade Federal de São Paulo  
São Paulo, SP

ARNALDO BANDONI

Professor

Faculdade de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

BETINA MEDER

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

CARLOS MITIHIKO NOZAWA

Professor

Universidade Estadual de Londrina  
Londrina, PR

CÁTIA INÊS COSTA

Bióloga

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

CELSO F. BITTENCOURT

Professor

Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

CLAUDIA CORREA

Farmacêutica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CLÉSIO SODATELLI PAIM  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CHRISTIAN FERNANDES  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CLEYTON EDUARDO M. DE TOLEDO  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

CYPRIANO CARDOSO FILHO  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

DANIELA SOARES PINTO  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

DÁRCIO CALLIGARIS  
Farmacêutico  
Fundação para o Remédio Popular/FURP  
São Paulo, SP

DARCY AKEMI HOKAMA  
Bióloga  
BioManguinhos/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

DENIZE CÁSSIA RESENDE  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

DIONARA BUZZATO TADIM  
Bolsista da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELFRIEDE MARIANNE BACCHI  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELIANE SOUZA CARVALHO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELZA ANDERS SAAD  
Farmacêutica  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo, SP

ELISABETH M. R. DE A. LUCIO  
Professora  
Instituto de Química da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH VALVERDE M. DOS SANTOS  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

FERNANDO SOLERA DOS SANTOS  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

GERALDO FENERICH

Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

HAROUDO SÁTIRO XAVIER

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

HISAKO GONDO HIGASHI

Farmacêutica  
Instituto Butantan  
São Paulo, SP

ISADORA B. BARCELLOS

Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA

Farmacêutico  
Instituto de Tecnologia do Paraná  
Curitiba, PR

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

JOSÉ APARICIO BRITTES FUNCK

Professor  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO

Professor  
Laboratório de Fitofármacos da  
Universidade de Alfenas  
Alfenas, MG

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO

Professor  
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

KÁTIA BISCHOFF

Farmacêutica  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

KELLY CHRISTINE DA SILVA CARNEIRO

Farmacêutica  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

KLEYDE DE CARVALHO TEIXEIRA

Química  
Fundação Ezequiel Dias  
Belo Horizonte, MG

LAUREN C. VAUCHER

Professora  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

LAURO DOMINGOS MORETTO

Farmacêutico  
Sindicato da Indústria de Produtos  
Farmacêuticos no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS

Professora

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LILIA RIBEIRO SERÓDIO

Bióloga

Instituto Vital Brazil  
Niterói, RJ

LILIAN AULER MENTZ

Professora

Instituto de Biociências da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

LUCIANE VARINI LAPORTA

Farmacêutica

Secretária-executiva da CPRFB,  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MAGDA KESSLER

Professora

Curso de Letras da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MAGDA TARGA MARTINS

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MARIA AUXILIADÔRA FONTES PRADO

Professora

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARIA IRENE G. NARCISO

Engenheira Química

Fundação Ataulpho de Paiva  
Rio de Janeiro, RJ

MARINÊS JOST E SOUZA

Farmacêutica

Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARISTELA ILHA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MARTHA ANA GATTUSO

Professora

Faculdade de Ciências Bioquímicas e  
Farmacêuticas da Universidade de Rosário  
Rosário, Argentina

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

Professora

Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

MIRIAM ANDERS APEL

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MIRIAM DE FÁTIMA VIANNA LEONEL

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NELISE GONÇALVES D. E DUARTE

Farmacêutica

Laboratório Universitário Rodolpho Albino  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR

Farmacêutico

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NIKOLAI SHARAPIN

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

PATRICIA CAVALCANTE P. N. MILLS  
Farmacêutica  
Laboratório Universitário Rodolpho Albino  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

PAULO CÉSAR SANDER  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA  
Professor  
Instituto de Biotecnologia da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RAFAEL DEITOS BEGNIS  
Auxiliar da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RENATA NORONHA SILVEIRA  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

RENATA PEREIRA LIMBERGER  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RICARDO ALVES  
Farmacêutico  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA  
Bolsista da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RICARDO HORÁCIO VIEIRA PIRES  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ROSECLER DA ROSA KULMANN  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RUTH RIESINGER STRATTMANN  
Farmacêutica  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

RUY CARLOS R. BECK  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SALVADOR ALVES PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade do Grande Rio  
Duque de Caxias, RJ

SANDRO AUGUSTO MOREIRA  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

SILVIA DEBENEDETTI  
Professora  
Faculdade de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

SOCORRO GILCLÉIA F. FONTES  
Bolsista da CPRFB  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SONIA MARIA LUCAS DA SILVA  
Farmacêutica  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

STELA RATES  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

SUSANA JULIA GATTUSO  
Professora  
Faculdade de Ciências Bioquímicas  
e Farmacêuticas da Universidade de Rosário  
Rosário, Argentina

TÉRCIO PASCHKE OPPE  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VIRGINIA MARTINO  
Professora  
Faculdade de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

WLAMIR CORRÊA DE MOURA  
Veterinário  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

VIRNA JOSIANE AURELIO SCHUCK  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

## **MEMBROS QUE PARTICIPARAM DA ELABORAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ANDRÉ LUIZ GEMAL  
ANDREJUS KOROLKOVAS†  
ANGELO JOSÉ COLOMBO  
ANTÔNIO JOSÉ ALVES  
ELIEZER J. BARREIRO  
JOÃO GILVAN ROCHA  
JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS  
QUENTAL

JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA  
MARIA GISELA PIROS  
MARIA JOSÉ MACHADO  
PEDRO ROSS PETROVICK  
SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES  
SÉRGIO HENRIQUES FERREIRA  
SUZANA MACHADO DE A VILA  
THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI

**SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
ENVOLVIDOS NA PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ALBERTO FURTADO RAHDE †  
ANTÔNIO CARLOS ZANINI  
BALDUR OSCAR SCHUBERT  
ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI  
FRANCISCO DE ASSIS REIS  
GONZALO VECINA NETO  
JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR  
JOÃO GERALDO MARTINELLI

JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES  
JOSÉ RIBEIRO  
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA  
MARTA NÓBREGA MARTINEZ  
NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO  
PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ  
ROBERTO CHABO  
RONAN TANUS

# TEXTOS REVISADOS DE EDIÇÕES ANTERIORES

## *Monografias*

Alcaçuz (75)	Difosfato de primaquina (92)
Ampicilina (77)	Funcho (93)
Ampicilina sódica (78)	Genciana (94)
Anis-doce (80)	Glicose (28)
Badiana (81)	Glicerol (95)
Benzilpenicilina benzatina (82)	Hidraste (96)
Benzilpenicilina procaina (84)	Malva (97)
Benzilpenicilina sódica (85)	Prednisona (98)
Canela-do-ceilão (86)	Quina-vermelha (99)
Carbamazepina (87)	Sulfadiazina (111)
Carbonato de cálcio (88)	Sulfato de estreptomicina (112)
Dapsona (91)	

## *Parte I*

**V.4** Métodos de Farmacognosia

**XII.3** Soluções Volumétricas

## TEXTOS ANULADOS DE EDIÇÕES ANTERIORES

Soro antibotrópico bruto  
Soro antibotrópico purificado  
Soro anticroláltico bruto  
Soro anticroláltico purificado  
Soro antidiftérico bruto  
Soro antidiftérico purificado  
Soro antiofídico bruto  
Soro antiofídico purificado  
Soro antitetânico bruto  
Soro antitetânico purificado  
Soro antitetânico seco  
Soro antitóxicos e antipeçonhentos  
Vacina contra a coqueluche  
Vacina contra a coqueluche precipitada pelo alumínio  
Vacina contra a coqueluche e a difteria  
Vacina contra coqueluche e difteria, precipitada pelo  
alumínio  
Vacina contra coqueluche, difteria e tétano  
Vacina contra febre amarela  
Vacina contra raiva  
Soro antiofídico polivalente  
Toxóide alumínio – tetânico  
Vacina antiamarilica  
Vacina antipoliomielítica trivalente oral  
Vacina anti-rábica  
Vacina de vírus vivos contra a caxumba, a rubéola e  
o sarampo

# NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO SEGUNDO FASCÍCULO

## *Monografias*

- Amoxicilina triidratada (76)  
Amoxicilina triidratada, cápsulas (76.1)  
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral (76.2)  
Ampicilina, cápsulas (77.1)  
Ampicilina, comprimidos (77.2)  
Ampicilina, pó para suspensão oral (77.3)  
Ampicilina sódica, pó para solução injetável (78.1)  
Ampicilina triidratada (79)  
Ampicilina triidratada, cápsulas (79.1)  
Ampicilina triidratada, comprimidos (79.2)  
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável (79.3)  
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral (79.4)  
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável (82.1)  
Benzilpenicilina potássica (83)  
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável (83.1)  
Benzilpenicilina procaina, pó para suspensão injetável (84.1)  
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável (85.1)  
Carbamazepina, comprimidos (87.1)  
Carbonato de cálcio, comprimidos (88.1)  
Cloridrato de bupivacaína (90)  
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável (90.1)  
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável (90.2)  
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica (20.1)  
Dapsona, comprimidos (91.1)  
Difosfato de primaquina, comprimidos (92.1)  
Prednisona, comprimidos (98.1)
- Soros hiperimunes para uso humano (100)  
Soro antibotrópico (101)  
Soro antibotrópico-crotálico (102)  
Soro antibotrópico-laquético (103)  
Soro antibotulínico (104)  
Soro anticrotálico (105)  
Soro antidifitérico (106)  
Soro antielapídico (107)  
Soro antiescorpionico (108)  
Soro anti-rábico (109)  
Soro antitetânico para uso humano (110)  
Sulfadiazina, comprimidos (111.1)  
Sulfato de estreptomicina, pó para solução injetável (112.1)  
Toxóide tetânico adsorvido (113)  
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dt) (114)  
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) (115)  
Vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) (116)  
Vacina BCG (117)  
Vacina contra hepatite B recombinante (118)  
Vacina contra raiva uso humano (CCL) (119)  
Vacina contra raiva uso humano (120)  
Vacina de vírus inativado contra poliomielite (121)  
Vacina de vírus vivo contra caxumba (122)  
Vacina de vírus vivo contra caxumba, rubéola e o sarampo (123)  
Vacina de vírus vivo contra febre amarela (124)  
Vacina de vírus vivo contra rubéola (125)  
Vacina de vírus vivo contra sarampo (126)  
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 (127)  
Vacina para uso humano (128)

## MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 2

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Alcaçuz	75	(2000)
Amoxicilina triidratada	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral	76.2	(2000)
Ampicilina	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral	77.3	(2000)
Ampicilina sódica	78	(2000)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral	79.4	(2000)
Anis-doce	80	(2000)
Badiana	81	(2000)
Benzilpenicilina benzatina	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável	85.1	(2000)
Canela-do-ceilão	86	(2000)
Carbamazepina	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos	88.1	(2000)
Centela	89	(2000)
Cloridrato de bupivacaína	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável	90.2	(2000)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica	20.1	(2000)
Dapsona	91	(2000)
Dapsona, comprimidos	91.1	(2000)
Difosfato de primaquina	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos	92.1	(2000)
Funcho	93	(2000)
Genciana	94	(2000)
Glicerol	95	(2000)
Glicose	28	(2000)
Hidraste	96	(2000)
Malva	97	(2000)
Prednisona	98	(2000)
Prednisona, comprimidos	98.1	(2000)
Quina-vermelha	99	(2000)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2000)
Soro antibotrópico	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico	102	(2000)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Soro antibotrópico-laquético	103	(2000)
Soro antibotulínico	104	(2000)
Soro anticorotático	105	(2000)
Soro antidifitérico	106	(2000)
Soro antielapídico	107	(2000)
Soro antiescorpioníco	108	(2000)
Soro anti-rábico	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano	110	(2000)
Sulfadiazina	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos	111.1	(2000)
Sulfato de estreptomina	112	(2000)
Sulfato de estreptomina, pó para solução injetável	112.1	(2000)
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2000)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT)	114	(2000)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2000)
Vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2000)
Vacina BCG	117	(2000)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2000)
Vacina de vírus inativado contra poliomielite	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra caxumba	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra caxumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela	124	(2000)
Vacina de vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2000)
Vacinas para uso humano	128	(2000)
<b>Cápsulas</b>		
Amoxicilina triidratada	76.1	(2000)
Ampicilina	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada	79.1	(2000)
<b>Comprimidos</b>		
Ampicilina	77.2	(2000)
Ampicilina triidratada	79.2	(2000)
Carbamazepina	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88.1	(2000)
Dapsona	91.1	(2000)
Difosfato de primaquina	92.1	(2000)
Prednisona	99.1	(2000)
Sulfadiazina	111.1	(2000)
<b>Pó para soluções injetáveis</b>		
Ampicilina sódica	78.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85.1	(2000)
Sulfato de estreptomina	112.1	(2000)
<b>Pó para suspensões injetáveis</b>		
Ampicilina triidratada	79.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína	84.1	(2000)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
<b>Pó para suspensões orais</b>		
Amoxicilina triidratada	76.2	(2000)
Ampicilina	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada	79.4	(2000)
<b>Soluções injetáveis</b>		
Cloridrato de bupivacaína	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose	90.2	(2000)
<b>Soluções oftálmicas</b>		
Cloridrato de pilocarpina	20.1	(2000)
<b>IMUNOBIOLOGICOS</b>		
<b>Soros</b>		
Hiperimunes para uso humano	100	(2000)
Antibotrópico	101	(2000)
Antibotrópico-crotálico	102	(2000)
Antibotrópico-laquético	103	(2000)
Antibotulínico	104	(2000)
Anticrotálico	105	(2000)
Antidiftérico	106	(2000)
Antielapídico	107	(2000)
Antiescorpiónico	108	(2000)
Anti-rábico	109	(2000)
Antitetânico para uso humano	110	(2000)
<b>Vacinas</b>		
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2000)
Antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT)	114	(2000)
Antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2000)
Antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2000)
BCG	117	(2000)
Contra hepatite B recombinante	118	(2000)
Contra raiva uso humano (CCL)	119	(2000)
Contra raiva uso humano	120	(2000)
Vírus inativados contra poliomielite	121	(2000)
Vírus vivos contra caxumba	122	(2000)
Vírus vivos contra caxumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vírus vivos contra febre amarela	124	(2000)
Vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vírus vivos contra sarampo	126	(2000)
Oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2000)
Uso humano	128	(2000)

# MONOGRAFIAS

## ALÇAÇUZ

### *Liquiritiae radix*

*Glycyrrhiza glabra* L. — FABACEAE

A droga vegetal é constituída de raízes e estolões, com ou sem casca (periderme), secos, principalmente de *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. et. Kit.) Herder et Regel, contendo, no mínimo, 4,0% de ácido glicirizínico, em relação ao material dessecado. As raízes com casca não devem ultrapassar 10% do peso total.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga possui odor característico e ligeiramente aromático; sabor acentuado, doce, fracamente adstringente; a casca não é amarga.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A raiz, com poucas ramificações, tem acima de 1 m de comprimento e 0,5 cm a 3,0 cm de diâmetro. A casca é de coloração cinza-acastanhado a castanho, com estrias helicoidais, apresentando frequentemente lenticelas, pequenas gemas e cicatrizes de raízes laterais. A raiz sem casca apresenta superfície fibrosa e amarela clara, de fratura granulosa e fibrosa. Os estolões são cilíndricos, com 1 cm a 2 cm de diâmetro e diversos metros de comprimento. Os estolões apresentam o mesmo aspecto externo das raízes, mas podem comportar ocasionalmente pequenos brotos. A fratura dos estolões é granulosa e fibrosa. O súber é delgado e a casca interna (incluindo a região do floema secundário) é larga, amarelo-clara e estriada radialmente. O xilema é compacto, amarelo, da mesma tonalidade que a medula. Apenas o estolão possui medula. A droga cortada constitui-se de pedaços de raízes e estolões amarelos a cinza-acastanhados, facilmente cindíveis longitudinalmente.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o súber apresenta de 25 a 30 camadas de células e a feloderme possui menor número de camadas. O floema possui cordões de fibras com paredes amarelas espessas. As fibras individuais têm de 700 a 1200 µm de largura e lume estreito. Observa-se também um conjunto de células de

paredes espessadas, alongadas no sentido radial, com extremidades arqueadas que acompanham o movimento de torção da raiz. Os cordões de fibras são rodeados por células de 10 a 35 µm de comprimento e 2 a 5 µm de largura, contendo cristais de oxalato de cálcio, alternadas nas camadas externas com parênquima. O xilema é constituído de fileiras de traqueídes e vasos, que alternam com cordões de fibras, ambos imersos em parênquima não-lignificado. Em torno dos vasos, observam-se células parenquimáticas de paredes espessadas e lignificadas. Os cordões de fibras são acompanhados de células, contendo cristais, semelhantes àquelas do floema secundário. Os vasos possuem diâmetro de 30 a 150 µm e suas paredes apresentam espessura de 5 a 10 µm e espessamento reticulado ou numerosas pontoações areoladas. Os raios têm, no xilema, largura de 2 a 5 e raramente 8 células. As células do parênquima contêm preponderantemente grãos de amido simples, esféricos ou ovais, de 2 a 20 µm de diâmetro. O parênquima medular está presente somente nos estolões.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas acima e apresenta cor amarelo-acinzentada (droga com casca) ou amarelo-clara (droga sem casca). Os elementos de identificação são numerosos grãos de amido, freqüentemente simples, esféricos ou ovais de até 20 µm em diâmetro, vasos na maioria com pontoações areoladas e até 200 µm em diâmetro; numerosas fibras de floema e xilema que são muito longas, mais atenuadas nas extremidades, com cerca de 10 µm de largura, fibras cristalíferas com prismas monocínicos de oxalato de cálcio de até 30 µm de comprimento e fragmentos de células de súber castanho-avermelhadas, praticamente ausentes no pó preparado a partir do alçaçuz sem casca.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), para análise de triterpenídeos, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como suporte, e acetato de etila-hidróxido de amônio 1 M-etanol ab-

soluto (60:27:3), camada superior da mistura, mesmo turva após repouso de 5 minutos, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de bandas, 10 µl das soluções relacionadas a seguir:

**Solução amostra 1:** extrair 1,0 g da droga pulverizada (180 µm) com 20 ml de diclorometano por 15 minutos. Filtrar, preservar o resíduo para o preparo da *Solução amostra 2*, evaporar o filtrado à secura e redissolver em 2 ml da mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

**Solução amostra 2:** ao resíduo remanescente da extração da *Solução amostra 1*, juntar 30 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, aquecer sob refluxo por 1 hora, esfriar, extrair 2 vezes com 20 ml de diclorometano, reunir os extratos orgânicos, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar até secura. Redissolver em 2 ml de mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

**Solução referência:** ácido glicirretínico a 1,0% (p/V) em mistura de volumes iguais de diclorometano e metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa ao ar por 5 minutos, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *solução amostra 1* apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de ácido glicirretínico (Rf aproximadamente 0,10). O cromatograma obtido com a *solução amostra 2* apresenta mancha correspondente, que, entretanto, não é visível no cromatograma obtido com a *solução amostra 1*. Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e colocar em estufa a 100°C-105°C por 10 minutos. As manchas correspondentes ao ácido glicirretínico apresentam coloração azul-violácea. Uma ou duas manchas (Rf aproximadamente 0,60), aparentes à luz visível antes da nebulização, tornam-se amarelo-alaranjadas e diversas outras manchas azul-violáceas aparecem nos cromatogramas obtidos com as *soluções amostra 1 e 2*. A mancha correspondente ao ácido glicirretínico obtida com a *solução amostra 2* é, pelo menos, de dimensão e intensidade iguais à mancha no cromatograma obtido com a *solução referência*.

**B.** Misturar pequena alíquota da droga em pó com 0,05 ml de ácido sulfúrico. Algumas partículas de pó coram-se de amarelo-alaranjado a castanho-alaranjado.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 10%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 7%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) associada à espectrofotometria de absorção no ultravioleta, para análise de triterpenídeos, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e como fase móvel, a camada superior da mistura de acetato de etila-hidróxido de amônio 1 M-etanol absoluto (60:27:3), mesmo turva, após 5 minutos de repouso. Aplicar quantitativa e separadamente, em forma de alíquotas de 50 µl as seguintes soluções, assegurando que uma parte da placa permaneça livre de bandas de partida.

**Solução amostra:** extrair 1 g da droga pulverizada (180 µm) com 25 ml de ácido clorídrico 1 M e 2,5 ml de dioxana, em balão de fundo redondo; aquecer a mistura em banho de água sob refluxo por 2 horas. Esfriar e filtrar sobre papel de filtro e desprezar o filtrado. Lavar o frasco e o filtro com 5 porções de 20 ml de água, desprezando os líquidos de lavagem. Secar o frasco e o filtro a 105 °C por 20 min, transferir o papel de filtro para o frasco e juntar 50 ml de diclorometano. Ferver em banho de água sob refluxo por 5 minutos e filtrar a solução ainda quente, sobre papel de filtro. Repetir a extração com duas porções de 25 ml de diclorometano do mesmo modo, filtrando as soluções através do mesmo filtro para o frasco coletor. Extrair novamente com 25 ml de diclorometano, do mesmo modo, filtrando a solução orgânica quente através de novo papel de filtro. Evaporar os extratos orgânicos combinados à secura, em frasco de 50 ml; retomar o resíduo quantitativamente com mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol e transferir a solução para balão volumétrico de 10 ml. Lavar o recipiente com duas vezes 10 ml de diclorometano e destilar o diclorometano até resíduo de, aproximadamente, 2 ml; transferir esta solução para o balão volumétrico e diluir a 10 ml com mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

**Solução referência:** transferir 1,0 ml de solução de ácido glicirretínico a 1% (p/V) em mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol para balão de fundo redondo de 20 ml. Adicionar 5 ml de solução de ácido clorídrico 1 M e 0,5 ml de dioxana; aquecer o balão em banho de água sob refluxo por 2 horas; continuar conforme descrito para a *Solução amostra*. Usar a solução diclorometano-metanol obtida como solução referência.

Realizar dois desenvolvimentos sucessivos do cromatograma em percurso mínimo correspondente a ¼ da cromatoplaça. Após o desenvolvimento, dei-

xar a placa secar ao ar por 5 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm), delimitando as manchas correspondentes ao ácido glicirrizfínico nos cromatogramas obtidos com as *soluções amostra e referência*, por retângulos que incluam as manchas. Remover, por raspagem cuidadosa, a sílica-gel das áreas delimitadas e transferir separadamente para frascos de 25 ml com tampa. Em cada frasco juntar 5 ml de etanol e agitar por 15 minutos. Filtrar cada solução por filtro de vidro sinterizado para balão volumétrico de 10 ml. Lavar a fase estacionária no filtro e diluir a 10 ml com etanol. Determinar a absorvância (V.2.14) das soluções etanólicas do ácido glicirrizfínico separado dos cromatogramas das *soluções amostra e referência*, a 250 nm usando a solução branco como líquido de compensação.

*Solução branco*: na parte da placa que permaneceu livre de bandas de aplicação na partida, marcar uma área na posição e dimensão correspondentes

às áreas delimitadas do ácido glicirrizfínico. Remover a fase estacionária e tratar como descrito acima.

Calcular o teor de ácido glicirrizfínico na droga, pela expressão:

$$AG = \frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times C$$

Em que

AG = Ácido glicirrizfínico na droga [% (m/m)];

A<sub>1</sub> = absorvância da solução amostra;

A<sub>2</sub> = absorvância da solução referência;

C = conteúdo porcentual declarado de ácido glicirrizfínico como referência;

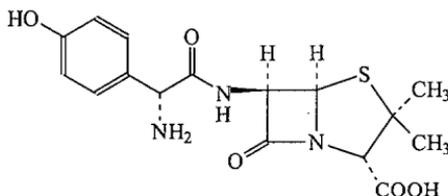
m<sub>1</sub> = massa (gramas) de droga em ensaio;

m<sub>2</sub> = massa (gramas) de ácido glicirrizfínico como referência.

#### CONSERVAÇÃO

Conservar ao abrigo da luz e do calor.

**AMOXICILINA TRIIDRATADA**  
*Amoxicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_5S$   
 $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

365,41  
419,46

0060.01-1

Ácido [2*S*-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (*S*\*)]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g e, no máximo, 1050  $\mu$ g de amoxicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, etanol e metanol. Insolúvel em benzeno, hexano, acetato de etila, clorofórmio, éter e acetona. Dissolve em soluções de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico-químicas

*Poder rotatório específico* (V.2.8): +290° a +315°, determinado em solução a 0,2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, 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. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potás-

sio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de amoxicilina triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma 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 do padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol-clorofórmio-água-acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ l de cada uma das soluções descritas a seguir:

*Solução (1):* solução a 0,4% (p/V) da amostra em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

*Solução (2):* solução a 0,4% (p/V) do padrão em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução contendo

0,3% (p/V) de ninidrina em álcool. 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)*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 0,2% (p/V).

**Água** (V.2.20.1). 11,5 a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1%.

**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.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de amoxicilina, em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de

ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a 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 1 M. 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 perfeitamente fechados, protegidos do ar e da luz, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMOXICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Cápsulas de amoxicilina triidratada são constituídas de amoxicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes lubrificantes, diluentes e secantes adequados, incluídos em cápsula de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina. A amoxicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Amoxicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

B. Proceder conforme descrito no teste C de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,01% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  se dissolvem em 90 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 14,5%. Determinar em 0,3 g da amostra.

F. BRAS. IV, 2000

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de 20 cápsulas.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo e transferir quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico. Diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução clorídrica M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

Vba = volume do titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>p</sub> = volume do titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## AMOXICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Amoxicilina triidratada pó para suspensão oral é mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina declarada. A amoxicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia de *Amoxicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste C de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

### ENSAIO DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3%. Determinar em 0,3 g da amostra.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução de concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade exatamente medida, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Reconstituir a amostra conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

V<sub>ba</sub> = volume do titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>p</sub> = Volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

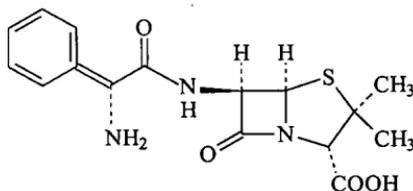
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA**  
*Ampicillinum*



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

349,41

0061.01-8

Ácido [2S-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (S\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g e, no máximo, 1 050  $\mu$ g de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a levemente amarelado.

**Solubilidade.** Levemente solúvel em água e em metanol; praticamente insolúvel em acetona, em clorofórmio, em etanol absoluto, em éter etílico; insolúvel em benzeno e em tetracloreto de carbono. Dissolve em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 199 °C a 202 °C.

**Poder rotatório específico** (V.2.8): + 280° a + 305°, determinado em solução a 0,25% (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.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da ampicilina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel acetona-acetato de amônio 15,4% (p/V) (90:10), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2  $\mu$ l de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas.

**Solução (1):** solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

**Solução (2):** solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

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)*.

**C.** Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicio-

nar 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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 2%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

**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.

**N,N-Dimetilanilina.** No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.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 A):** solução de naftaleno a 0,005% (p/V) em ciclohexano.

**Solução de dimetilaminilina padrão:** dissolver 50 mg de *N,N*-dimetilaminilina 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 A, 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 1 *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 dos picos principais.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de ampicilina sódica 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 da solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. 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.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA CÁPSULAS

Cápsulas de ampicilina são constituídas de ampicilina triidratada com ou sem, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesto, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato de cobre, 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 a 320 nm (V.2.14-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para ajuste do zero do aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução padrão na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

**Tolerância:** não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina dissolvem-se em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 4%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 20 cápsulas:*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las novamente. Homogeneizar os conteúdos e transferir uma quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* *SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

*P* = potência da amostra (mg/cápsula);

*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);

*S* = concentração do padrão (mg/ml)

*F* = fator de diluição da amostra

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### Tampão de sulfato de cobre

*Preparação:* no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes e lubrificantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução* em *Ampicilina cápsulas*.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 4%.

### F. BRAS. IV, 2000

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = Potência da amostra (mg/comprimido);

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);

$V_{bp}$  = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

$V_p$  = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

$S$  = concentração do padrão (mg/ml);

$F$  = fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### **Tampão de sulfato de cobre**

*Preparação:* no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monohidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentahidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre com as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Determinação do volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 2,5%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis** (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos a seguir descritos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o

padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas 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. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

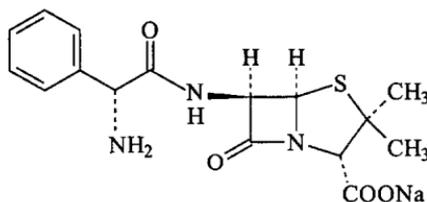
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 25 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA SÓDICA**  
*Ampicillinum natriicum*



$C_{16}H_{18}NaN_3O_4S$

371,39

0061.04-2

Sal monossódico do ácido [2S-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (S\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 845  $\mu$ g e, no máximo, 988  $\mu$ g de ampicilina por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 203 °C a 206 °C.

*Poder rotatório específico* (V.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 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 (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF-254, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (90: 10), com pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2  $\mu$ l 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) do padrão 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)* 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 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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Atende ao teste de *Identificação* para o íon sódio (V.3.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Água** (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

**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.

**N,N-Dimetilanilina.** No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Ensaio de Pureza* na monografia *Ampicilina*.

**Diclorometano.** Não mais que 0,2% (p/p) quando determinado por cromatografia a gás (V.2.17.5) utilizando 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 10% (p/p) de polietilenoglicol 1 000, mantida a 60 °C; injetar a 100 °C; detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 40 ml/mimuto.

*Solução de padrão de diclorometano:* transferir 1 ml de solução aquosa de diclorometano 0,2% (V/V) para balão volumétrico de 100 ml. Acrescentar 1 ml da solução aquosa de 1,2-diclorometano 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 a 0,2% (V/V) de

1,2-diclorometano (Padrão interno), completar o volume com água e agitar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de diclorometano, considerando como 1,325 g/ml o valor da densidade a 20 °C.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade.** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilina estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

**Pirogênio.** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar, 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

**Endotoxinas bacterianas.** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de ampicilina sódica 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 da solução de iodo 0,01 *MSV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *MSV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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

A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina sódica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina sódica*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina sódica*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumprir o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumprir o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumprir 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.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumprir o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*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* (V.5.2.17). Reconstituir o

conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

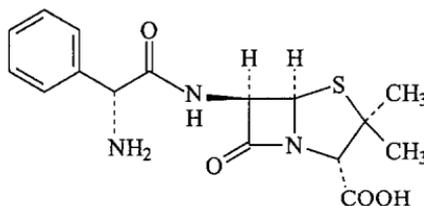
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA TRIIDRATADA**  
*Ampicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$

403,46

0061.01-8

Ácido [2S-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (S\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado.

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g e, no máximo, 1 050  $\mu$ g de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

te sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (10:90), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

*Solução (1):* solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol, éter etílico e em óleos fixos. Dissolve-se em soluções de hidróxidos alcalinos.

*Solução (2):* solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (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.*

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)*.

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como supor-

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). De 12,0 a 15,0%.

**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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina triidratada destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilina estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito.

**Pirrogênio** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina na concentração de 20 mg/ml, em solução de hidróxido de sódio 0,05 M.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de ampicilina triidratada, 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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. 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 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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 a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Ampicilina triidratada cápsulas são compostas de ampicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre com as especificações descritas na monografia de *Ampicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesto, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em solução tampão de sulfato de cobre, 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 a absorvância da solução em 320 nm (V.2.14-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_2S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de referência na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

F. BRAS. IV, 2000

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No mínimo 10,0% e, no máximo, 15,0%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 cápsulas.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

*S* = concentração do padrão (mg/ml);

*F* = fator de diluição da amostra.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

*P* = potência da amostra (mg/cápsula);

*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);

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### Tampão de sulfato de cobre

*Preparação:* no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA TRIIDRATADA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina triidratada são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes, lubrificantes e conservantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm  
*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução em Ampicilina cápsulas*.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20). No mínimo, 9,5% e, no máximo, 12%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos a seguir descritos, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesiar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesiar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica a do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/comprimido);

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);

$V_{bp}$  = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

$V_p$  = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

$S$  = concentração do padrão (mg/ml);

$F$  = fator de diluição da amostra.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**XII.4 TAMPÕES****Tampão de sulfato de cobre**

*Preparação:* no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monohidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentahidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Ampicilina triidratada estéril para suspensão é mistura seca de ampicilina triidratada com um ou mais agentes adequados para suspensão, tampões, estabilizantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina triidratada. A ampicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,0. Após reconstituição com o diluente.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No mínimo, 11,4% e, no máximo, 14,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido H* contendo quantidade suficiente de penicilinas estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina, na concentração de 20 mg/ml, em água isenta de pirrogênios.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência de 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 micro-biológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina triidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Determinação do volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 5,0%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos a seguir descritos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de

potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas 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. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis** (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °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 essencial.

## NOMES POPULARES

Anis, anis-verde, crva-douce.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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 mm a 7 mm de comprimento e 2 mm a 3 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 uma lupa. 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 uniloculares, cónicos, com paredes espessas e cutícula verrucosa. Em vista frontal, observam-se esparsos estômatos e uma cutícula fortemente estriada. O mesocarpo é formado por algumas cama-

das 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 contém todas as estruturas microscópicas descritas acima e apresenta cor castanho-amarelada ou castanho-esverdeada. Caracteriza-se, principalmente, por apresentar partículas irregulares do pericarpo, que mostram porções de canais secretores; tricomas inteiros ou fragmentados, uniloculares, 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 amido.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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, 2 a 3 µl da *solução amostra* e de 2 a 3 µl da *solução de referência*, preparadas como descrito a seguir.

**Solução amostra:** utilizar 0,1 g de frutos secos triturados, adicionando 2 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar. Concentrar o filtrado à secura, em banho-maria, a temperatura não-superior a 60 °C. Ressuspende o resíduo em 2 ml de tolueno.

**Solução de referência:** dissolver 3 µl de anetol e 40 µl de óleo de oliva em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de anetol (Rf aproximadamente 0,80). Em seguida, nebulizar a placa com solução extemporânea de ácido fosfomolibdico 5% dissolvido em etanol e colocar em estufa a 100 °C-105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração azulada. Mancha de coloração azul correspondente aos triglicérides da amostra aparece na mesma altura (Rf aproximado de 0,40) dos triglicérides presentes no óleo de oliva.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 7%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 12%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um 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 essencial, a partir de 20 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

**B.** Determinar o teor de anetol no óleo utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenil-dimetilsiloxano, 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 ml por 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. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. 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 Kóvats) de 1 277. 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, por um período não-superior a um ano.

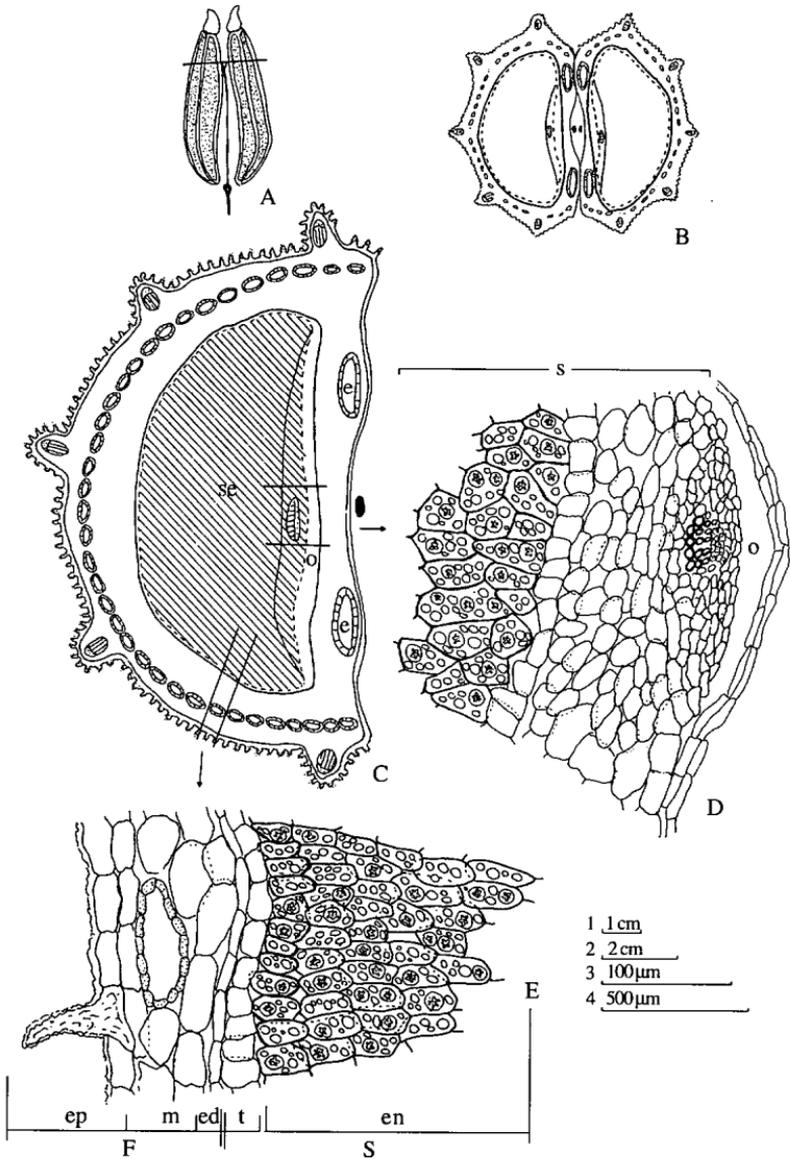
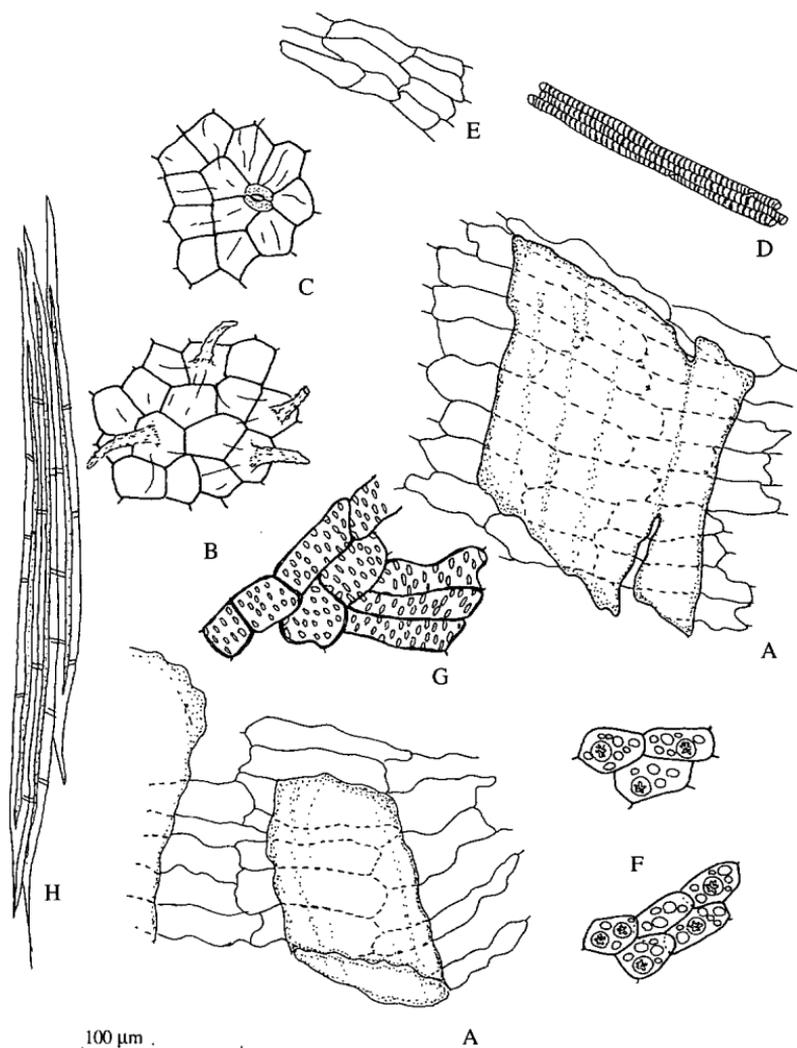
ANIS-DOCE — *Pimpinella anisum* L.

Figura 1: A-E: *Pimpinella anisum* L. — A: aspecto do diaquério (esquizocarp); B: esquema da secção transversal do diaquério segundo assinalado em A; C: esquema da secção transversal em um dos mericarpos, se: semente, o: oco, c: canal esquizógeno; 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, ep: epicarpo, m: mesocarpo, ed: endocarpo, S: secção da porção externa da semente, t: tegumento, en: endosperma. Escalas e correspondências: 1 (A), 2 (B), 3 (D e E) e 4 (C).



**ANIS-DOCE — *Pinpinella anisum* L.**

Figura 2: Fruto de *Pinpinella anisum* L. em pó — 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. fragmento de tecido vascular com vasos helicoidais; E. células com paredes delgadas da testa; 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.

## BADIANA

### *Fructus anisi stellati*

*Illicium verum* Hook.f. – MAGNOLIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos secos, utilizados para extração de óleo essencial, cujo teor não é inferior a 5,0%.

#### NOMES POPULARES

Badiana-da-china, anis-da-china, anis-estrelado.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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 da badiana é múltiplo, composto habitualmente de 8 folículos, algumas vezes até 12, 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 pedúnculo pequeno, curvo e frágil, que poucas vezes se encontra ligado aos frutos. Os folículos, de 10 mm a 20 mm de comprimento, desigualmente desenvolvidos, lenhosos, careniformes, achatados lateralmente, de cor castanho-escuro, 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 bastante próximos um do outro. A semente contém um invólucro frágil e um albúmen oleoso que circunda um pequeno embrião.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O epicarpo, em vista frontal, mostra células poligonais, marrons, irregulares, de paredes pouco

espassadas. 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 600 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 contêm numerosas células escleróticas características. Os esclereídes 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 outro tegumento constituído por um estrato de osteoesclereídes, com células alongadas radialmente, de paredes espessas 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 cristalídes e gotas de óleo. O embrião é pequeno.

#### CARACTERES MICROSCÓPICOS DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas acima e apresenta cor castanho-avermelhada. Constitui-se de células marrons do epicarpo, de cutícula

fortemente estriada; de células parenquimáticas do mesocarpo, com células de óleo arredondadas; de esclereídes volumosos, irregularmente ramificados do pedicelo; de esclereídes alongados do mesocarpo, com paredes espessadas e pontoadas; de células colunares do endocarpo, de paredes levemente espessadas, lignificadas, com pigmentos nas paredes terminais; de massas amarelas de células pequenas, bastante espessas, pontoadas, provenientes da zona da sutura carpelar; de células escleróticas (osteoesclereídes isolados, macroesclereídes e braquiesclereídes) do tegumento da semente, dispostas em paliçada; de fragmentos hialinos do tegumento externo da semente; de cristais tabulares de oxalato de cálcio; de albúmem com grãos de aleurona com cristaloídes.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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, 5 a 10 µl da *solução amostra* e 2 a 3 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir:

*Solução amostra*: utilizar 0,5 g de frutos secos triturados, sem sementes, adicionando 10 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar e concentrar o filtrado à secura, em banho-maria, à temperatura não-superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 ml de tolueno.

*Solução referência*: dissolver 3 µl de anetol em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de anetol (Rf aproximadamente 0,80). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico e colocar em estufa a 100 °C-105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração violácea.

B. Ferver dois folículos moídos de badiana, sem sementes, com 10 ml de etanol 90% 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 2 vezes com 20 ml de éter de petróleo. Evaporar o éter e juntar ao resíduo 2 ml de ácido acético. Transferir para um tubo de ensaio e adicionar 3 gotas de cloreto férrico SR. A seguir adicionar lentamente 2 ml de ácido sulfúrico. Na interface entre os líquidos forma-se, imediatamente, um anel pardo devido ao anetol.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 7%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 6%.

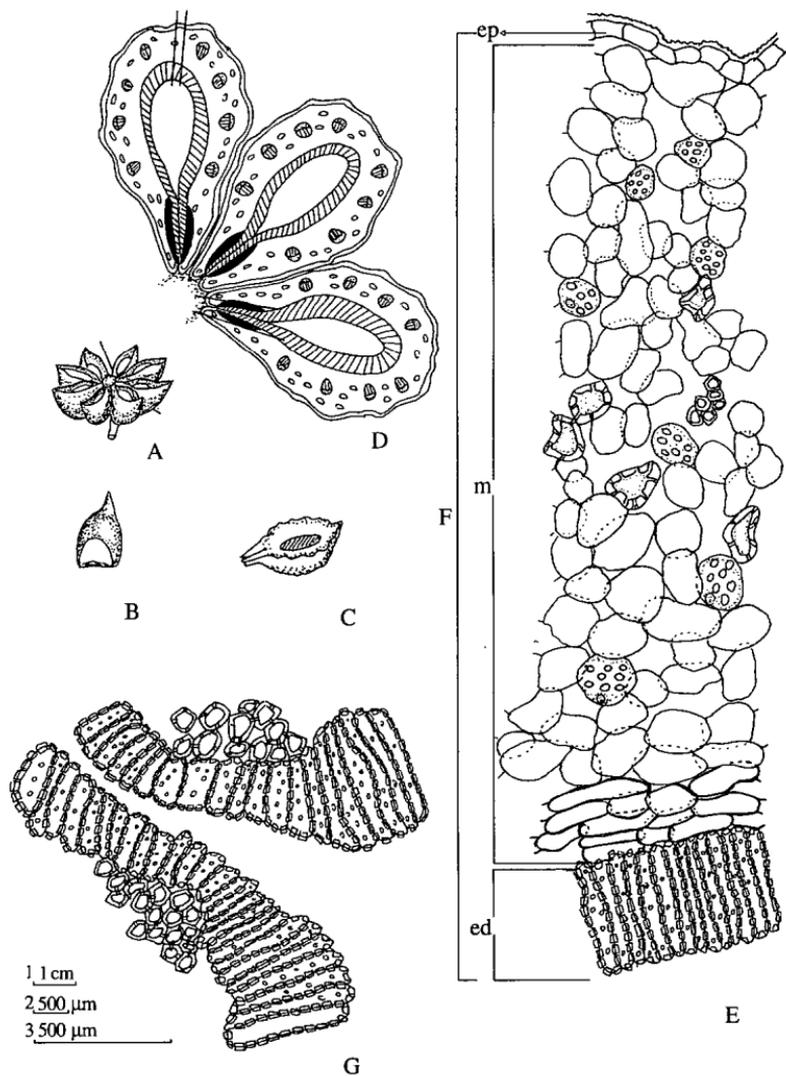
## DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de badiana a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 20 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

B. Determinar o teor de anetol no óleo essencial, utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com 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. Utilizar detector de ionização de chama. Como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por 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. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. 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 1 277. A concentração relativa é obtida por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0%.

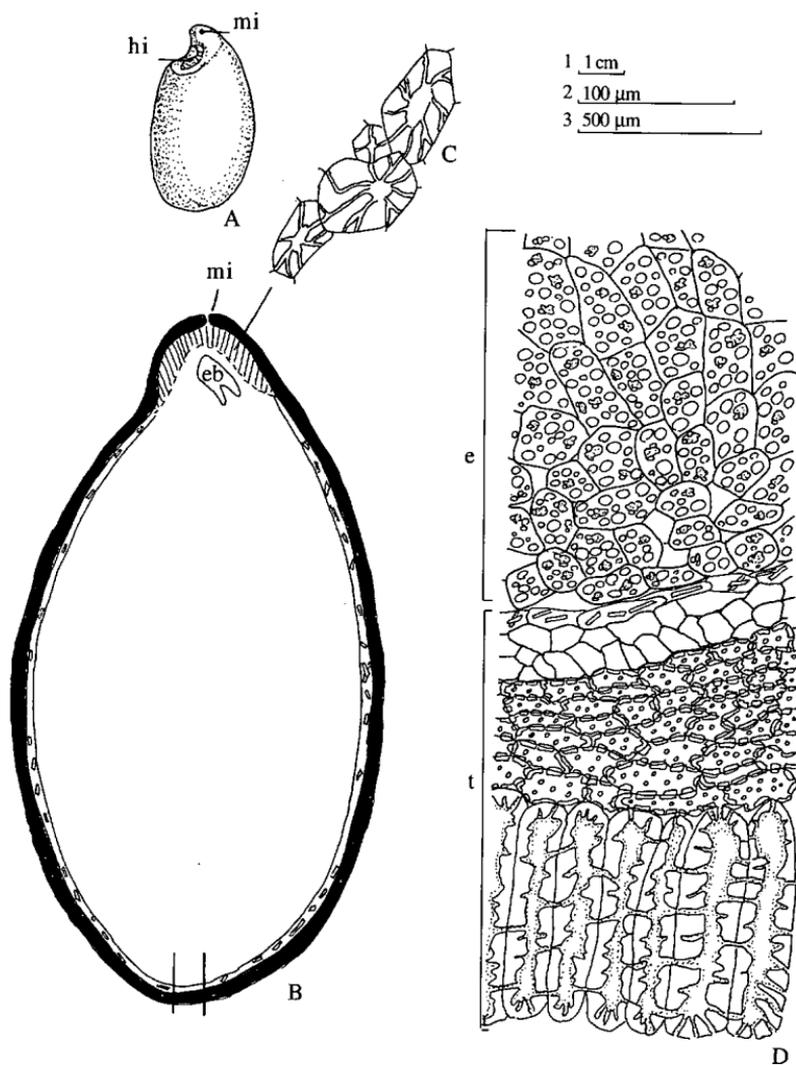
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor por período não-superior a um ano.



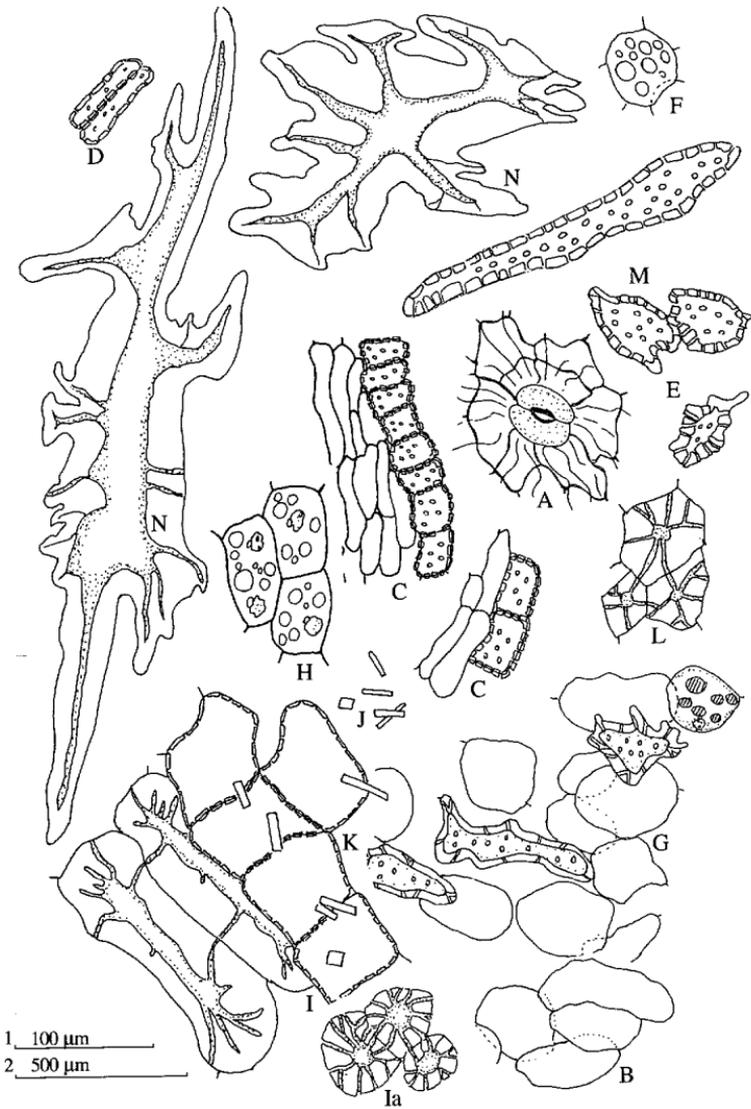
**BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.**

Figura 1: *Illicium verum* Hook. f. — 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; G. detalhe do endocarpo na região comissural. F. fruto, ep. epicarpo, m. mesocarpo, ed. endocarpo. Escalas e correspondências: 1 (A, B e C), 2 (D) e 3 (E e F).



**BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.**

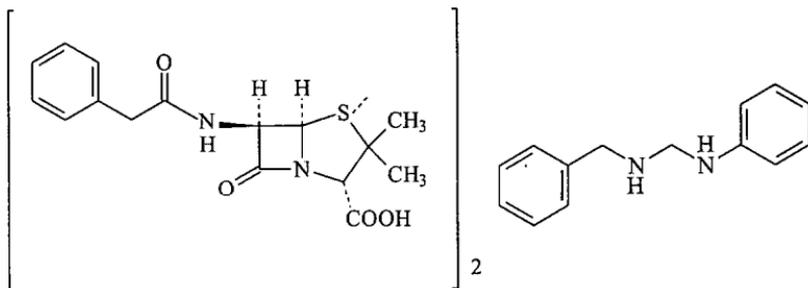
Figura 2: *Illicium verum* Hook. f. — A. semente em vista lateral; B. semente em secção longitudinal; C. braquisclereídes da zona micropilar; D. secção transversal da semente na porção indicada em B. Outros detalhes: hi, hilo; mi, micrópila; eb, embrião; e, endosperma; t, tegumento. Escalas e correspondências: 1 (A), 2 (B) e 3 (C e D).



**BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.**

Figura 3: Fruto de *Illicium verum* Hook. f. em pó — 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. esclereíte; F. idioblasto com gotas de óleo; G. porção do mesocarpo com idioblastos oleíferos e esclereídes; H. células do endosperma com glóbulos lipídicos e grãos de aleurona; I. osteoesclereídes em secção transversal; Ja. os mesmos em secção tangencial; J. cristais prismáticos de oxalato de cálcio; K. células da camada cristalífera; L. braquiesclereídes da região comissural; M. macrosclereíte alargado do mesocarpo, com paredes espessadas e pontoadas; N. esclereídes volumosos e ramificados do pedicelo. Escalas e correspondências: 1 (A-K) e 2 (L-N).

**BENZILPENICILINA BENZATINA**  
*Benzylpenicillinum benzathinum*



$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{20}N_2$

909,13

0111.02-3

Sal composto do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico com a *N,N'*-bis(fenilmetil)-1,2-etano-díamina

Apresenta potência de, no mínimo, 1 090 Unidades e, no máximo, 1 272 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em dimetilformamida e formamida, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

**IDENTIFICAÇÃO**

*O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B, C e D. Os testes de identificação B, C e D podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 benzilpenicilina benzatina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar, separadamente à placa, 1 ml de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução a 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução a 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

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)*.

**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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Adicionar 2 ml de hidróxido de sódio a 0,1 g de amostra e agitar por 2 minutos. Agitar a mistura duas vezes, cada uma com 3 ml de éter etílico. Reunir as camadas etéreas e evaporar até a secura. Dissolver o resíduo em 1 ml de etanol a 50% (V/V). Adicionar 5 ml de solução de ácido pícrico a 1,0% (p/V), aquecer à temperatura de 90 °C, durante 5 minutos, e deixar esfriar lentamente. Separar os cristais e recristalizar com etanol a 25% (V/V) contendo 1% (p/V) de ácido pícrico. Os cristais fundem-se à temperatura de, aproximadamente, 214 °C.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g de amostra em 50 ml de etanol absoluto, adicionando 50 ml de água.

**Água** (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

**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.

#### TEOR DE BENZATINA

**Teor de benzatina.** 24,0 a 27,0%, calculado sobre a substância anidra. Pesar cerca de 1 g de benzilpenicilina benzatina e adicionar 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e 10 ml de solução de hidróxido de sódio a 20% (p/V). Agitar e extrair, quatro vezes, com 50 ml de éter etílico. Lavar a fase etérea reunida, três vezes, com 10 ml de água. Reunir as águas de lavagem e extrair com 25 ml de éter etílico. Juntar esta camada etérea a anteriormente reunida. Reduzir a solução de éter, por meio de evaporação, para volume aproximado de 5 ml. Adicionar 2 ml de etanol absoluto e evaporar a secura. Dissolver o resíduo em 50 ml de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M, empregando 1 ml de solução de 1-naftolbenzeína a 1% em ácido acético glacial. Realizar titulação em branco. 1 ml de ácido perclórico 0,1 M é equivalente a 12,02 mg de  $C_{16}H_{20}N_2$ .

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina benzatina destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio

de tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbatos 80. Adicionar penicilinase estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênicos.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos abaixo descritos:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Adicionar metanol ao padrão e amostra até completa dissolução. Diluir, com solução tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_0 \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (U/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);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = peso da amostra (mg).

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, à temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

## BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina benzatina estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina benzatina com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão e, contendo ou não, um ou mais conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina benzatina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina benzatina*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação na monografia *Benzilpenicilina benzatina*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Após reconstituição com o diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio de tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbato 80. Adicionar penicilina estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml em solução salina livre de pirrogênios.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina benzatina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Adicionar metanol à suspensão até completa dissolução. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (tampão 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2000 U/ml de benzilpenicilina benzatina, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (tampão 1) não estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

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);

## ROTULAGEM

S = concentração do padrão (U/ml);

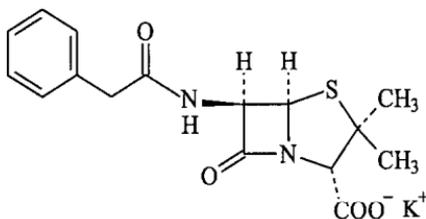
Observar a legislação vigente.

F = fator de diluição da amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**BENZILPENICILINA POTÁSSICA**  
*Benzylpenicillinum kalicum*



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

372,48

0111.03-1

Sal monopotássico do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 1 440 Unidades e de, no máximo, 1 680 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina potássica padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres Físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, éter, óleos e parafina líquida.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico** (V.2.8): + 270° a + 300°, determinado em solução a 2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

**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 (V.2.14-4) de amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução a 0,5% (p/V) da amostra em água.

*Solução (2):* solução a 0,5% (p/V) do padrão em água.

*Solução (3):* solução contendo 0,5% (p/V) do padrão e 0,5% (p/V) de fenoximetilpenicilina potássica padrão 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)*. As manchas obtidas com as *soluções (2) e (3)* não devem ser correspondentes.

**C.** Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicio-

nar 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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Responde à reação de identificação para íons potássio. (V.3.1.1-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução aquosa, isenta de dióxido de carbono, a 6% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

**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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina potássica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Diluir com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método iodométrico. Diluir amostra e padrão até concentração de, aproximadamente, 2000 U/ml de benzilpenicilina potássica utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido *S*1 e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco da amostra e do padrão, através da titulação de 2 ml da ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato 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 (U/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 (U/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.

## BENZILPENICILINA POTÁSSICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina potássica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina potássica e citrato de sódio como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina potássica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina potássica*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina potássica*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumprir o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumprir o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumprir o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirrogênicos** (V.5.1.2). Cumprir o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina, livre de pirrogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina potássica, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir amostra reconstituída e padrão, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina potássica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril. 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 1,2M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

**83.1-2 BENZILPENICILINA POTÁSSICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

---

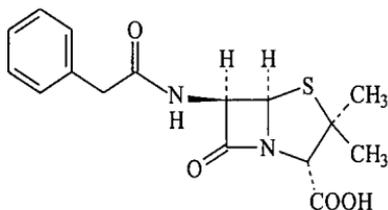
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA PROCAÍNA**  
*Benzylpenicillinum procainum*

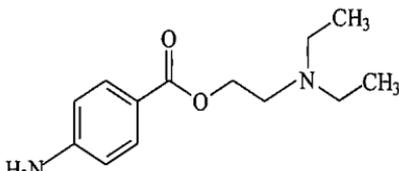


$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$

588,72

0111.04-X

Sal monidratado composto do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico com o 2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato (1:1)



Apresenta potência de, no mínimo, 900 Unidades e, no máximo, 1 050 Unidades de benzilpenicilina por miligrama, e não-menor que 39,8% e não mais que 42,0% de  $C_{13}H_{20}N_2O_2$ .

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres Físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e clorofórmio.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): + 165° a + 180°. Determinado em solução a 1,0% (p/V) da mistura de água e acetona (2:3).

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B, C e D. Os testes de identificação B, C e D podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daque-

les observados no espectro de benzilpenicilina procaína padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar separadamente à placa, 1,0  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções:

*Solução (1):* solução 0,5% (p/V) da amostra em acetona.

*Solução (2):* solução 0,5% (p/V) do padrão em acetona.

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)*.

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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 2 M a 0,1 g de amostra. A solução deverá fornecer reações de identificação de *Amina aromática primária* (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g da amostra em 15 ml de água e agitando até completa dissolução.

**Água** (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

**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.

#### TEOR DE PROCAÍNA

Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Dissolver a amostra em tampão fosfato de potássio 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril, e diluir, no mesmo solvente, até obter concentração de 60 U/ml. Dissolver 27,55 mg de cloridrato de procaína padrão em 1 000 ml do tampão fosfato pH 6,0 (cada ml desta solução equivale a 60 unidades de benzilpenicilina procaína). Transferir 1,0 ml das soluções amostra e padrão para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 0,5 ml de ácido clorídrico 4 M e 1,0 ml de nitrato de sódio 0,1% (p/V). Agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de sulfamato de amônio 0,5% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de dicloridrato de *N*-1-naftiletilediamina 0,1% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Completar os volumes com água destilada. Realizar preparação do branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando a preparação do branco para zerar o aparelho. Calcular o teor de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  na amostra com base nas leituras obtidas.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina procaína destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

**B.** Por *método iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times Po \times Pp}{(Vbp - Vp) \times Pa}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = 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 embalada em recipientes estéreis.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## BENZILPENICILINA PROCAÍNA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina procaína estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina procaína com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão, contendo ou não conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina procaína empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina procaína*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina procaína*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina procaína, empregar um dos métodos des-*

*critos em seguida, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina procaína, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

**84.1-2 BENZILPENICILINA PROCAÍNA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL**

---

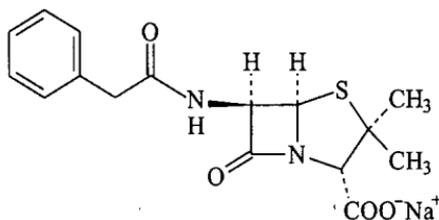
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA SÓDICA**  
*Benzylpenicillinum natricum*



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

356,37

0111-05-8

Sal monossódico do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

Apresenta potência de, no mínimo, 1 500 Unidades e, no máximo, 1 750 Unidades de  $C_{16}H_{18}N_2O_4S$  por miligrama.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina sódica padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, éter, óleos e parafina líquida.

**Constantes físico-químicas**

*Poder rotatório específico* (V.2.8): + 285° a +310°. Determinado em solução a 0,5% (p/V) em água livre de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

**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 (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0 ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e 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)* deve ser semelhante 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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. A substância responde à reação de identificação para íons sódio (V.3.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 10% (p/V) em água.

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

**Cristalinidade.** Suspender uma pequena porção da amostra, em óleo mineral 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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

B. Por *método iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar a determinação dos brancos, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato 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 (U/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 (U/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.

## BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina sódica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina sódica e citrato de sódio, como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina sódica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina sódica*.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina sódica*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina sódica, empregar um dos métodos descritos em seguida, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina sódica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

**85.1-2 BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

---

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## CANELA-DO-CEILÃO

*Cinnamomi cortex*

*Cinnamomum verum* J. S. Presl. – LAURACEAE

A droga vegetal é constituída pela casca seca, após a eliminação da periderme e do parênquima cortical externo, proveniente do caule principal e de ramificações deste, contendo, no mínimo, 1,2% de óleo essencial.

### SINÓNÍMIA CIENTÍFICA

*Cinnamomum zeylanicum* Nees.

### NOMES POPULARES

Canela, canela-verdadeira, canela-de-cheiro, canela-rainha, canela-de-tubo, canela da Índia, canela-fina.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta aroma característico de aldeído cinâmico e sabor picante e adocicado.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga apresenta-se em peças isoladas ou enroladas umas sobre as outras, de até 30 cm (raro 1 m) de comprimento e 0,2 a 0,8 mm de espessura, correspondendo à casca seca, após a eliminação da periderme e do parênquima cortical externo. A superfície é lisa, castanho-amarelada, com leves cicatrizes resultantes da inserção das folhas e gemas axilares e com finas estrias longitudinais sinuosas e esbranquiçadas. A superfície interna, pouco mais escura, é igualmente sulcada de estrias longitudinais. A fratura é curta e fibrosa.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, observam-se vestígios descontínuos de parênquima cortical, seguidos de até 5 camadas de esclereídes (células pétreas), alongados tangencialmente, ou isodiamétricos, de paredes espessas, pontoadas, e ocasionalmente de agrupamentos de fibras. O parênquima cortical interno está formado por células poligonais de paredes amarelas, ricas em grãos de amido de 5 a 10 µm de diâme-

tro, e por células secretoras de mucilagem. No floema secundário, observa-se parênquima, contendo grandes células secretoras de essências, e outras contendo mucilagem, de 30 a 60 µm, e elementos de tubos crivados isolados ou em pequenos grupos, de diâmetro de 15 µm a 25 µm até 30 µm; raios unisseriados ou bisseriados, com algumas células contendo cristais aciculares de oxalato de cálcio e grãos de amido.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta cor amarelada a pardo-avermelhado e atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, à exceção dos caracteres macroscópicos. Ao exame microscópico, são encontrados os mesmos elementos descritos acima, dissociados: ilhotas de esclereídes arredondados a quase quadrados com paredes pontoadas, numerosas fibras lignificadas, com 300 a 800 µm de comprimento e 20 a 25 µm de largura, incolores, isoladas, geralmente inteiras, com lume estreito e paredes espessas, células parenquimáticas de paredes finas, ovóides, isoladas contendo óleo, pequenos e escassos cristais aciculares de oxalato de cálcio e abundantes grãos de amido; fragmentos de súber escassos ou parcialmente ausentes.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel G, com espessura de 250 mm como fase estacionária, e diclorometano como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 10 µl da *solução amostra* e 10 µl da *solução de referência* preparadas como descrito a seguir:

*Solução amostra:* utilizar cerca de 3 g de pó e agitar durante 15 minutos com 15 ml de diclorometano. Filtrar e evaporar até quase seca em banho-maria. Dissolver o resíduo com 1 ml de tolueno.

*Solução de referência:* dissolver 10 µl de aldeído cinâmico e 10 µl de eugenol em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar a placa com uma solução de vanilina sulfúrica a 1% e colorar em estufa a 100-105 °C, durante 5 minutos. O cromatograma apresenta mancha de coloração amarelada, na mesma altura que o eugenol (Rf aproximadamente 0,80) e uma mancha de coloração amarelo-castanho correspondente ao aldeído cinâmico (Rf aproximadamente 0,70).

**B. Ensaio de identificação para eugenol:** utilizar uma alíquota de 0,05 ml de óleo essencial (obtida conforme descrito no item A de *doseamento*) e 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** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 9%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

**A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais*** (V.4.2.6). Utilizar um balão

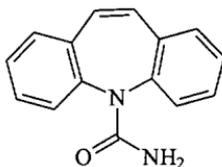
de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação. Reduzir a amostra a pó grosseiro e, imediatamente, proceder à determinação do óleo essencial, a partir de 50 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

**B. Determinar o teor de aldeído cinâmico no óleo** utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 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 ml por 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 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. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O aldeído cinâmico apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1 266 (Z) e 1 214 (E). O teor em aldeído cinâmico é de, no mínimo, 60,0%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem-fechado, ao abrigo da luz e calor por um período não superior a um ano.

**CARBAMAZEPINA**  
*Carbamazepinum*



$C_{15}H_{12}N_2O$

236,27

0187.01-1

5*H*-Dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{12}N_2O$ , em relação à substância dessecada.

D. Examinar a substância sob luz ultravioleta a 365 nm. Exibe intensa fluorescência azul.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco a branco-amarelado, inodoro.

**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.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 189 °C a 193 °C.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas, em 2 g de amostra. No máximo 0,5%.

**Acidez e alcalinidade.** Pesar 2,5 g e transferir para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 20 ml de água, agitar, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar em papel de filtro. A uma alíquota de 20 ml adicionar 1 gota de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 *M* SV. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1,0 ml é requerido para cada 1 g de amostra. A outra alíquota de 20 ml adicionar 1 gota de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 *M* SV. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1,0 ml é requerido para cada 1 g de amostra.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 carbamazepina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,001% (p/V) em etanol, apresenta máximo de absorção em 285.

C. Aquecer cerca de 0,1 g com 2 ml de ácido nítrico, em banho-maria, por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF-254, como suporte, e mistura de tolueno-metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa 2 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas em mistura de clorofórmio-etanol (1:1).

*Solução (1)*: solução a 5,0% (p/V) da amostra.

*Solução (2)*: solução a 0,005% (p/V) da amostra.

*Solução (3)*: solução a 5,0% (p/V) do padrão.

*Solução (4)*: solução a 0,005% (p/V) de iminodibenzila.

*Solução (5)*: solução a 0,005% (p/V) de iminoestilbeno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Revelar com solução de dicromato de potássio 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)*. Aquecer a 140 °C por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta a 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)*.

**Cloretos** (V.3.2.1). Ferver 0,5 g com 20 ml de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,014% (140 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). Ferver 1 g com 20 ml de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 50 mg da amostra em metanol e 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 resultantes em 285 nm, utilizando metanol para zerar o aparelho. 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.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos 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  $C_{15}H_{12}N_2O$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina, com 15 ml de acetona. Filtrar. Lavar com 2 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. Secar em estufa a vácuo a 70 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), obtido com o 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 carbamazepina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder como descrito no teste de *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2).

**C.** A 25 mg do resíduo obtido no teste A de *Identificação*, adicionar 1 ml de ácido nítrico e aquecer em banho-maria por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

**D.** Examinar, sob luz ultravioleta a 365 nm, o resíduo obtido no teste A de *Identificação*. Observa-se intensa fluorescência azul.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 5 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* lauril sulfato de sódio a 1% (p/V) em água; 900 ml

*Aparelhagem:* pás. 75 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (V.2.14-3), utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{15}H_{12}N_2O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,002% (p/V), preparada em lauril sulfato 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:* não menos que 75% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O$  se dissolvem em 60 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF<sub>254</sub> e mistura de tolueno-metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina com 3 porções de 10 ml de clorofórmio e filtrar. Evaporar ao ar e dissolver o resíduo em 10 ml de clorofórmio.

*Solução (2):* solução a 2,0% (p/V) do padrão em clorofórmio.

*Solução (3):* solução a 0,006% (p/V) de iminodibenzila em clorofórmio.

*Solução (4):* solução a 0,006% (p/V) de iminoetilbeno em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz

ultravioleta (254 nm e 365 nm). Revelar com solução de dicromato de potássio 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 (2)* e *(3)*.

Água (V.2.20.1). No máximo 3%.

#### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 100 ml com auxílio de 70 ml de metanol. Levar ao banho de ultra-som por 10 minutos e deixar em agitação mecânica por 30 minutos. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Diluir 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 (V.2.14-3), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{15}H_{12}N_2O$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A (1\%, 1\text{ cm}) = 490$ , em 285 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CARBONATO DE CÁLCIO

*Calcium carbonate*CaCO<sub>3</sub>

100,09

0173.03-7

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de CaCO<sub>3</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, microcristalino branco, inodoro e insípido.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, quando em presença de sais amoniacais 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 um tubo de ensaio, cerca de 0,1 g da amostra. Suspender com 2 ml de água. Em seguida, adicionar 3 ml de ácido acético *2 M*, fechando o tubo imediatamente com uma rolha munida de 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 (V.3.1.1-2).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em estufa a 200 °C, por 4 horas, em 1 g de amostra. No máximo 2%.

**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 (V.3.1.1-3). Incinerar e deixar na estufa a 100 °C - 105 °C por 1 hora. O peso do resíduo é, no máximo, de 10 mg (0,2%).

**Magnésio e metais alcalinos.** Misturar 1,0 g da amostra com 35 ml de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 3 ml de ácido clorídrico e aquecer a solução por 1 minuto, até ebulição. Rapidamente, adicionar 40 ml de ácido oxálico 6,3% (p/V). Agitar vigorosamente até ocorrer precipitação. Aquecer imediatamente, adicionar 2 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 evaporar 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, no máximo, de 5 mg (1%).

**Arsênio (V.3.2.5-Método visual).** Dispersar 2,5 g da amostra em 10 ml de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 5 ml de ácido clorídrico bromado SR. Remover o excesso de bromo com algumas gotas de cloreto de estanho. Completar o volume para 20 ml com água e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*.

**Cloretos (V.3.2.1).** Pesar 1,0 g da amostra, adicionar 10 ml de água destilada e, cuidadosamente, adicionar 10 ml de ácido nítrico *2 M*, agitando até dissolução. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,035% (350 ppm).

**Bário.** Pesar 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 e adicionar 5 ml de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos a preparação não é mais opalescente que mistura de 10 ml da primeira solução com 10 ml de água.

**Ferro** (V.3.2.4). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfato** (V.3.2.2). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,25% (2 500 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra, previamente dessecada a 200°C por 4 horas e proce-

der conforme descrito em *Titulações complexométricas* (V.3.4.4-2), para cálcio. Cada ml de EDTA 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.

---

#### XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Ácido clorídrico bromado SR

*Preparação* – Diluir 1 ml de bromo SR em ácido clorídrico para 100 ml.

##### Bromo SR

*Preparação* – Misturar 30 g de bromo a 30 g de brometo de potássio. Dissolver e diluir em água para 100 ml.

## CARBONATO DE CÁLCIO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $\text{CaCO}_3$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de carbonato de cálcio e proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Carbonato de cálcio*.

**B.** Responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1-2).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 10 minutos para os comprimidos antiácidos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelhagem:* pás, 75 rpm  
*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota de 10 ml do meio de dissolução, filtrar e diluir para 100 ml com ácido clorídrico 0,1 M. Se necessário, realizar novas diluições com ácido clorídrico 0,1 M. Determinar a absorvância do cálcio por espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13-Método I), em 422,8 nm, empregando chama de óxido nítrico-acetileno e lâmpada de cátodo oco de cálcio.

*Tolerância:* no mínimo 75% da quantidade declarada de  $\text{CaCO}_3$  se dissolvem em 30 minutos.

### TESTE DE CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente à dose indicada para ação antiácida. Transferir para béquer e umedecer adicionando 5 ml de etanol com pH aparente ajustado para 3,5. Adicionar 100 ml de água a  $37 \pm 3^\circ\text{C}$  e agitar magneticamente por 1 minuto. Adicionar 30 ml de ácido clorídrico M SV. Manter a agitação por 15 minutos. Titular imediatamente com hidróxido de sódio 0,5 M SV até pH 3,5 por, no máximo, 5 minutos. Cada ml de ácido clorídrico M equivale a 1 mmol de ácido consumido na neutralização. Se o comprimido for rotulado como antiácido, o número de mmol consumido não é inferior ao calculado pela fórmula:  $0,9 \times 0,02 \times C$ , em que C é a quantidade em mg de carbonato de cálcio declarada no medicamento.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para um cadinho de porcelana quantidade de pó equivalente a 0,15 g de carbonato de cálcio. Incinerar a  $600^\circ\text{C}$  até peso constante. Esfriar o cadinho e adicionar 10 ml de água. Adicionar ao resíduo, ácido clorídrico 3 M, suficiente para completar a dissolução. Transferir, quantitativamente, para erlenmeyer e diluir com 100 ml de água. Adicionar, quando necessário, e utilizando papel tomassol, hidróxido de sódio M até alcalinização. Acrescentar 2/3 do volume previsto do titulante e adicionar 15 ml de hidróxido de sódio 1 M e 0,3 g de azul de hidroxinaftol-cloreto de sódio (1:99). Continuar a titulação com EDTA 0,05 M SV até coloração azul puro. Cada ml de EDTA 0,05 M equivale a 5,004 mg de  $\text{CaCO}_3$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CENTELA

### *Centellae folium*

*Centella asiatica* (L.) Urban – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas, contendo, no mínimo, 0,6% de asiaticosídeo, em relação ao material dessecado.

#### NOMES POPULARES

Centela-asiática, centelha.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Hydrocotyle asiatica* L.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As lâminas foliares são membranáceas, raramente papiráceas, 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 2 a 5 células. A célula inferior é oriunda de uma só célula basal. Lâmina ovada a orbicular-reniforme, palmínérvea, com 5 a 9 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 epítima 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 tricelulares (2 a 5 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 1 a 3 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, 2 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 1 a 3 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. Subepidemicamente, ocorre um colênquima angular, contínuo, onde alterna-se uma camada predominante de células com estreitas regiões de 2 a 3 camadas, ou nas arestas até 5. 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 observam-se canais secretores: um, internamente ao colênquima, geral 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 fei-

xes 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 fístula 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, à exceção de 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* (V.2.17.1) utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e mistura de clorofórmio-ácido acético glacial-metanol-água (60:32:12:8), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 20 µl da *solução amostra* e 5 µl da *solução referência*, preparadas como segue.

*Solução amostra:* ferver 3 g da amostra com 30 ml de mistura de etanol-água (1:1). Filtrar e concentrar até secura. Retomar em 0,5 ml de metanol.

*Solução referência:* dissolver 1 mg de asiaticosídeo em 1 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Deixar a placa secar em capela por 5 minutos, nebulizar com solução de anisaldeído sulfúrico SR e aquecer em estufa a 100 °C a 105 °C durante 10 minutos. Nebulizar novamente com a solução de anisaldeído sulfúrico SR e aquecer em estufa a 100 °C a 105 °C por 10 minutos. O cromatograma apresenta uma mancha principal de coloração acastanhada na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de asiaticosídeo (Rf aproximadamente 0,50). 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 energeticamente 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** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 6%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 11%.

#### ÍNDICE DE ESPUMA (V.4.2.9).

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

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector espectrofotométrico a 200 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsililizada com partículas de 3 µm a 10 µm de diâmetro. Utilizar gradiente linear, partindo de 100% de mistura de acetonitrila – solução aquosa a 0,5% de ácido fosfórico (25:75), até proporções iguais (50:50) do segundo eluente, acetonitrila – solução aquosa a 0,5% de ácido fosfórico (50:50), em 40 minutos, com fluxo de 0,5 ml/minuto à temperatura ambiente (18 °C a 25 °C).

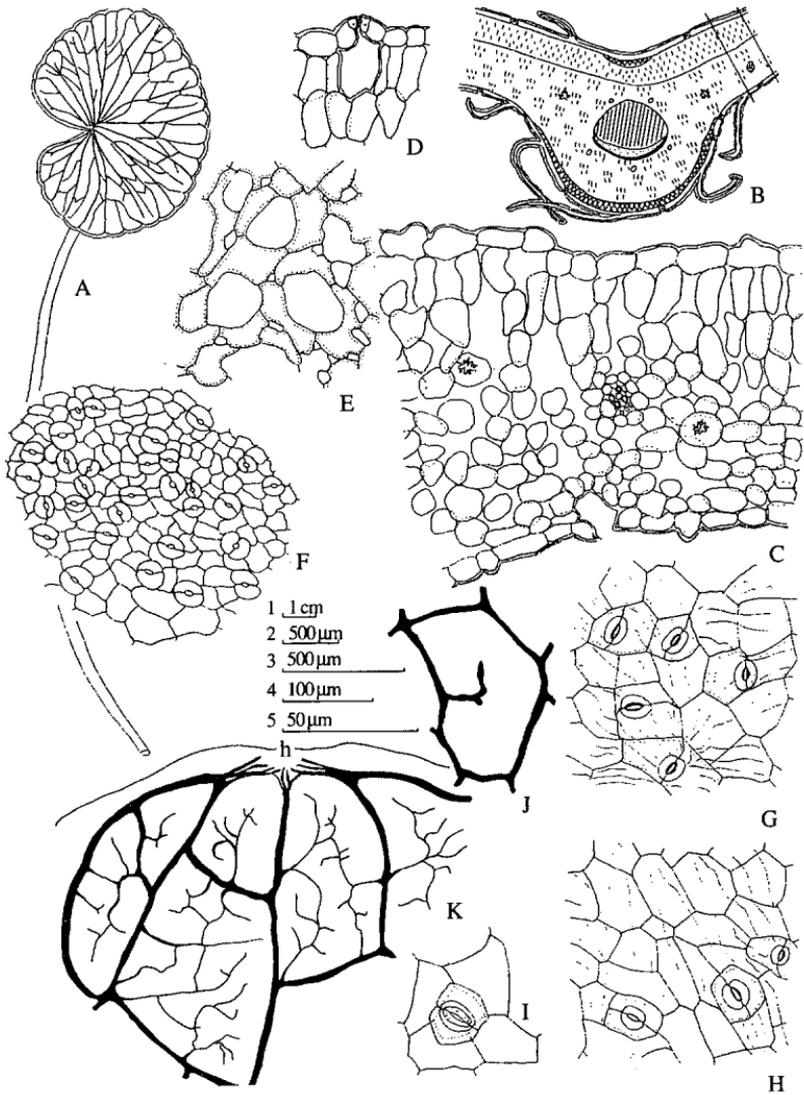
*Solução amostra:* extrair 5 g da droga seca em pó com 150 ml de metanol em aparelho de Soxhlet durante 4 horas. Evaporar o solvente em banho-maria até cerca de 50 ml. Filtrar em funil de vidro sinterizado (G4). Transferir o filtrado para balão volumétrico de 100 ml e ajustar o volume com metanol.

*Solução referência e diluições:* dissolver 30 mg de asiaticosídeo em 5 ml de metanol. Preparar 4 diluições, em metanol, nas proporções de 80%, 60%, 40% e 20% a partir da *solução referência*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µl das *soluções amostra, referência e diluições*. Determinar a área do pico referente ao asiaticosídeo (tempo de retenção de 30 a 40 minutos). Estabelecer uma curva de calibração com os valores obtidos com as 5 *soluções referência* de asiaticosídeo. Determinar a área do pico do asiaticosídeo na *solução amostra* e, utilizando a curva de calibração, determinar o teor de asiaticosídeo na amostra.

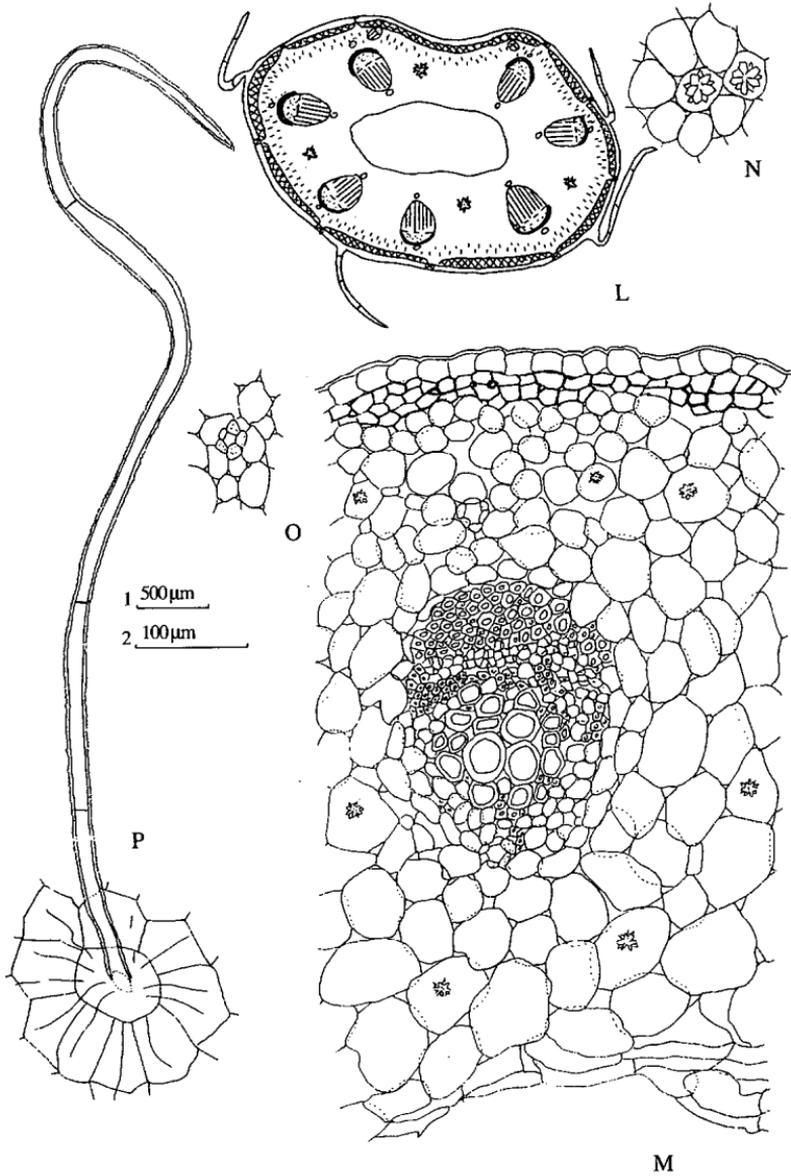
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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



CENTELA — *Centella asiatica* (L.) Urban

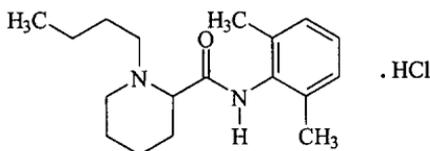
Figura 1: *Centella asiatica* (L.) Urban — A. aspecto da folha; B. esquema da secção transversal da folha na nervura mediana; C. secção transversal da folha na região do limbo na porção indicada em B; D. detalhe de secção transversal da folha com estômato e câmara substomática; E. aspecto do parênquima; F. hidatódio na epiderme adaxial; G. epiderme adaxial; H. epiderme abaxial; I. detalhe de estômato paracítico; J.-K. arquitetura foliar; J. aréola; K. margem e hidatódio. Escalas e correspondências: 1 (A); 2 (K), 3 (B, F e J), 4 (C-E, G e H) e 5 (I).



**CENTELA — *Centella asiatica* (L.) Urban**

Figura 2: *Centella asiatica* (L.) Urban — 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. Escalas e correspondências: 1 (L) e 2 (M-P).

## CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA

*Bupivacaini hydrochloridum*

$C_{18}H_{28}N_2O.HCl$   
 $C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$

324,89  
 342,91

0160.01-6

Cloridrato de 1-butil-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinocarboxamida monoidratado

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ , em relação à substância anidra.

queles observados no espectro do cloridrato de bupivacaína padrão, preparado de maneira idêntica.

## DESCRICHÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em etanol; levemente solúvel em clorofórmio e em acetona.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão** (V.2.2): funde a 254 °C, com decomposição.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,05% (p/V), em relação à substância anidra, preparada em ácido clorídrico 0,01 M exibe máximos em 263 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de cloridrato de bupivacaína padrão. A absorvância da solução amostra, em 271 nm, não difere mais do que 3% daquela obtida com a solução padrão.

**C.** Dissolver cerca de 50 mg em 10 ml de água em um funil de separação, alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

## IDENTIFICACHÃO

**A.** Dissolver cerca de 25 mg em 10 ml de água, adicionar hidróxido de sódio 2 M até que a solução se torne alcalina e extrair com duas porções de 15 ml de éter. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com 5 ml de éter e evaporar o filtrado a temperatura ambiente. Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento, utilizando 25 mg de cloridrato de bupivacaína padrão. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas da-

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de ciclohexano-tolueno-dietilamina (75:15:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 2 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas em metanol.

*Solução (1):* solução a 5,0% (p/V) da amostra.

(p/V) em ácido clorídrico 0,01 M, medida em 263 nm, está entre 0,53 e 0,58 e medida em 271 nm, está entre 0,43 e 0,48.

*Solução (2):* solução a 0,05% (p/V) da amostra.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**2,6-Dimetilanilina.** Em 2 ml de solução amostra a 5% (p/V) em metanol, adicionar 1 ml de solução a 1% (p/V) de 4-dimetilaminobenzaldeído em metanol, recentemente preparada, e 2 ml de ácido acético glacial. Deixar em repouso por 10 minutos. A cor amarela, eventualmente produzida, não é mais intensa que aquela obtida utilizando, no lugar da solução amostra, 2 ml de solução de 2,6-dimetilanilina a 0,0005% (p/V) em metanol. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (V.2.20.1).** 4,0% a 6,0%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Absorção de luz.** Dessecar a amostra a 105 °C até peso constante. A absorvância da solução a 0,04%

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g de cloridrato de bupivacaína e dissolver em 20 ml de ácido acético glacial. Adicionar 10 ml de acetato mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial e 3 gotas de cristal violeta SI. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de violeta para verde. Realizar determinação em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,489 mg de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Iodobismutato de potássio SR

*Preparação* – Dissolver 10 g de ácido tartárico em 40 ml de água e adicionar 0,85 g de subnitrito de bismuto. Agitar durante uma hora. Adicionar 20 ml de solução de iodeto de potássio a 40% (p/V) e homogeneizar. Deixar em repouso durante 24 horas e filtrar. Dissolver 10 g de ácido tartárico em 50 ml de água, adicionar 5 ml da solução anterior e homogeneizar.

## CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de cloridrato de bupivacaína em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Para um volume de amostra contendo o equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína, adicionar água, se necessário, para produzir 10 ml e proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Cloridrato de bupivacaína*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em intensidade, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)*.

**C.** Transferir volume de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de bupivacaína para um funil de separação. Alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter etílico. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,5.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cicloexano-tolueno-dietilamina (75:15:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 20 µl da amostra e de cada uma das soluções recentemente preparadas, como segue:

*Solução (1):* diluir a amostra em metanol, se necessário, até concentração de 0,25% (p/V).

*Solução (2):* solução padrão a 0,25% (p/V) em metanol.

*Solução (3):* solução padrão a 0,0025% (p/V) em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de iodobismutato de potássio SR, preparada como descrito na monografia *Cloridrato de bupivacaína*. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é maior ou mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (3)*.

**2,6-Dimetilanilina.** Utilizar volume de amostra contendo o equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína anidro, adicionando água, se necessário, para produzir 10 ml. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Cloridrato de bupivacaína*, até "Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida". Dissolver o resíduo em 2 ml de metanol, adicionar 1 ml de solução a 1% (p/V) de 4-dimetilaminobenzaldeído em metanol e 2 ml de ácido acético glacial e deixar em repouso à temperatura ambiente por 10 minutos. A cor amarela, eventualmente produzida, não é mais intensa que aquela obtida utilizando, no lugar da amostra, 10 ml de uma solução de 2,6-dimetilanilina a 1 µg/ml em água. No máximo 0,04% (400 ppm).

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 2,5 UE/mg de cloridrato de bupivacaína.

### DOSEAMENTO

Transferir volume de amostra contendo o equivalente a 0,25 g de cloridrato de bupivacaína anidro para funil de separação de 250 ml. Alcalinizar com 2 ml de hidróxido de sódio 5 M e extrair com quatro porções de 20 ml de clorofórmio. Reunir os extratos e filtrar sobre sulfato de sódio anidro. Adicionar 10 ml de ácido acético glacial e duas gotas de cristal violeta SI. Titular com ácido perclórico 0,05 M até viragem de violeta para verde. Cada ml de ácido perclórico 0,05 M SV equivale a 16,245 mg de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

ROTULAGEM

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de cloridrato de bupivacaína e glicose em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% das quantidades declaradas de  $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$  e  $C_6H_{12}O_6$ .

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de 1-butanol-álcool-etanol-ácido acético glacial (6:2:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µl da amostra e das *soluções* (1,2,4) 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 padrão de cloridrato de bupivacaína em água, na concentração correspondente à da *solução* injetável.

*Solução* (3): solução padrão de glicose em água, na concentração correspondente à da *solução* injetável.

*Solução* (4): solução padrão de cloridrato de bupivacaína e glicose, nas concentrações correspondentes à da *solução* injetável.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar quente circulante. Examinar a placa sob lâmpada ultravioleta (254 nm). A posição da mancha principal obtida com a *solução* (1) corresponde àquela das manchas das *soluções* (2) e (4). Nebulizar com reagente de Jones, aquecer a 90 °C por 5 minutos e examinar a placa. A posição da mancha principal marrom, obtida com a amostra, corresponde àquela da mancha obtida com a *solução* (3). Esfriar a placa, nebulizar com reagente iodoplatinado. A bupivacaína é visualizada como mancha azul-violeta em fundo laranja e a mancha correspondente à glicose desapare-

ce gradativamente. A posição da mancha de bupivacaína obtida com a *solução* (1) corresponde àquelas obtidas com as *soluções* (2) e (4).

B. Transferir volume de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de bupivacaína para funil de separação, alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter etílico. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 1,8 UE/mg de cloridrato de bupivacaína.

### DOSEAMENTO

**Cloridrato de bupivacaína.** Proceder conforme descrito no *Doseamento Cloridrato de bupivacaína solução injetável*.

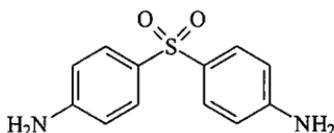
**Glicose.** Medir o ângulo de rotação da amostra, em tubo adequado (V.2.8). Calcular a quantidade, em mg, de  $C_6H_{12}O_6$ , em cada ml da amostra, utilizando a fórmula:  $\alpha \cdot 9,452$ . A, em que  $\alpha$  é a leitura média obtida e A é a divisão de 200 pelo comprimento do tubo, em mm.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de dose única, preferencialmente em vidro tipo I, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**DAPSONA***Dapsonum* $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ 

248,30

0365.01-7

4,4'-sulfonilbisbenzamina

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou levemente amarelado, inodoro, com leve sabor amargo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel ou insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e ligeiramente solúvel em etanol. Facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 175 °C a 181 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 padrão.

**C.** Proceder conforme descrito para *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 (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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) do padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e nebulizar primeiramente com solução a 0,5% (p/V) de nitrato de sódio em ácido clorídrico 0,1 M. Aguardar por 5 minutos e nebulizar com solução aquosa a 0,1% (p/V) de

cloridrato de *N*-1-naftiletilenodiamina. 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) e não mais que duas quaisquer dessas manchas são mais intensas do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução* (3).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 100 °C – 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *titulação por diazotização* (V.3.4.1-Método 1 ou 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.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar 50 mg da amostra, adicionar 40 ml de etanol e submeter ao ultra-som 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 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.

## DAPSONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e triturar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de dapsona. Agitar com 5 ml de acetona durante 5 minutos e filtrar. Evaporar o filtrado até *secura*. Proceder conforme descrito nos testes A e B de *Identificação* na monografia *Dapsona*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Aplicar, separadamente, à placa 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de dapsona para balão volumétrico de 100 ml, agitar com metanol, completar o volume e filtrar.

*Solução (2):* solução a 0,01% (p/V) de padrão em metanol.

A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 2% (V/V); 1 000 ml

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar amostras do meio de dissolução e filtrar. Transferir alíquota do filtrado, equivalente a 0,2 mg de dapsona, para balão volumétrico de 25 ml, contendo 5 ml de hidróxido de sódio *M* e completar o volume com água. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (V.2.14-3), utilizando como branco mistura de 5 ml de hidróxido de sódio *M* e volume de ácido clorídrico 2% (V/V) correspondente à alíquota utilizada do meio de dissolução, em balão de 25 ml, completando o volume com água. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de dapsona, na concentração de 0,0008% (p/V), preparada nas mesmas condições.

*Tolerância:* não menos que 80% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de partes iguais de clorofórmio e acetona, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* agitar quantidade do pó de comprimidos pulverizados correspondente a 0,1 g de dapsona com 10 ml de metanol e filtrar.

*Solução (2):* solução a 0,01% (p/V) de padrão em metanol.

*Solução (3):* diluir 1 ml da *solução (2)* em 5 ml de metanol e agitar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente. Nebulizar com solução a 0,5% (p/V) de nitrito de sódio em ácido clorídrico 0,1 *M*. Aguardar 5 minutos e nebulizar, em seguida, com solução aquosa a 0,1% (p/V) de cloridrato de *N*-1-naftiletilediamina. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)* e não mais que duas manchas secundárias são mais intensas que a obtida com a *solução (3)*.

## DOSEAMENTO

A. Por *titulação por diazotização* (V.3.4.1-Método 1 ou 2). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para béquer quantidade do pó equivalente a 0,25 g de dapsona, adicionar 15 ml de ácido clorídrico 2 M, 15 ml de água e agitar magneticamente. Resfriar em banho de gelo e titular com nitrito de sódio 0,1 M SV, sob agitação constante, mantendo a temperatura abaixo de 15 °C. Cada ml de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 12,415 mg de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ .

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de dapsona para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 40 ml de etanol e levar ao ultra-som por 10 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos e

completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar em papel de filtro adequado. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,0005% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 295 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

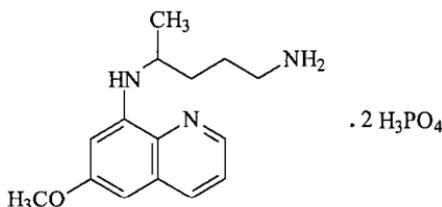
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**DIFOSFATO DE PRIMAQUINA**  
*Primaquini diphosphas*



C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O.2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

455,35

1041.02-9

Difosfato de N<sup>1</sup>-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>.2H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino alaranjado, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol, éter etílico e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** funde a, aproximadamente, 200 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 ml de água, adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de clorofórmio de 20 ml cada. Lavar os extratos orgânicos com água, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar até a secura e dissolver o resíduo em 2 ml de clorofórmio. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta-visível (V.2.14-3), na faixa de 310 nm a 450 nm, de uma solução a 0,010% (p/V) em ácido clorídrico 0,01 M, exibe dois máximos, em 332 nm e em 415 nm. A absorvância em 332 nm é de 0,45 a 0,52 e em 415 nm é de 0,27 a 0,35. Diluir 5 ml da solução anterior para 50 ml com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 215 nm a 310 nm, exibe três máximos, em 225 nm, 265 nm e 282 nm. O valor da absorvância em 225 nm é de 0,495 a 0,515, em 265 nm é de 0,335 a 0,350 e em 282 nm é de 0,330 a 0,345.

**C.** Dissolver 50 mg da amostra em 5 ml de água. Adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 2 M e agitar com duas porções de clorofórmio de 5 ml cada uma. A camada aquosa, acidificada com ácido nítrico, responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1-4).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (V.2.19):** 2,5 a 3,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector a 261 nm, coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel (10 µm); fase móvel constituída de mistura filtrada e desgasificada de hexano-cloro-

fórmio-metanol-amônia concentrada (45:45:10:0,1); fluxo de 3 ml/minuto.

*Solução (1)*: dissolver 50 mg de padrão em água e diluir a 5 ml. A 1 ml desta solução, adicionar 0,2 ml de amônia concentrada e misturar com 10 ml da fase móvel. Utilizar a camada límpida inferior.

*Solução (2)*: dissolver 50 mg da amostra em água e diluir a 5 ml. A 1 ml desta solução, adicionar 0,2 ml de amônia concentrada e misturar com 10 ml da fase móvel. Utilizar a camada límpida inferior.

*Solução (3)*: diluir 3 ml da *solução (2)* para 10 ml com a fase móvel.

*Solução (4)*: diluir 1 ml da *solução (2)* para 10 ml com a fase móvel. Desta, diluir 1 ml para 50 ml com a fase móvel.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µl de cada solução e continuar a cromatografia até, no mínimo, o dobro do tempo de retenção da primaquina. No cromatograma obtido com a *solução (2)*, a soma das áreas de qualquer dos picos, exceto o do solvente, não é maior que a área do principal, obtido com a *solução (3)*. Não considerar o pico devido ao solvente e qualquer um cuja área for menor que aquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *solução (4)*. O teste não será válido a menos que, no cromatograma obtido com a *solução*

(1), antes do pico principal, apareça um, cuja área seja de aproximadamente 6% daquela apresentada pelo principal e a resolução entre ele for, no mínimo, igual a 2; no cromatograma obtido com a *solução (4)*, a razão entre o pico obtido e o principal não é menor que 5.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra e dissolver em 40 ml de ácido acético glacial, aquecendo moderadamente e proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5), utilizando ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,768 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em frascos âmbar, hermeticamente fechados e 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  $C_{10}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$ .

### 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 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 (V.2.14-4) 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 padrão.

B. Dissolver quantidade de comprimidos finamente pulverizados, contendo o equivalente a 25 mg de fosfato 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 (V.3.1.1-4).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M; 900 ml  
*Aparelho:* pás, 100 rpm  
*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octadecilsilano quimicamente ligado a sílica porosa ou partículas de cerâmica (3 µm a 10 µm); fase móvel constituída de uma mistura filtrada e desgazeificada de metanol e solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio (60:40); fluxo de 2 ml/minuto.

Injetar separadamente 20 µl das soluções amostra e padrão de fosfato de primaquina, filtrada, de concentração conhecida, dissolvida no mesmo meio, e proceder à cromatografia. Registrar os cromatogramas, medir as áreas dos picos principais e calcular a quantidade dissolvida.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 4%.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar finamente, no mínimo, 20 comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 0,1500 g de primaquina em 20 ml de água, adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 2 M e extrair com quatro porções de clorofórmio de 25 ml cada. Combinar os extratos, evaporar a volume de aproximadamente 10 ml e adicionar 40 ml de ácido acético glacial. Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5) com ácido perclórico 0,1 M e determinar o ponto final potenciométricamente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio**

*Preparação* – Adicionar aproximadamente 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio e 1 ml de ácido acético glacial a 400 ml de água e homogeneizar.

## FUNCHO

### *Fructus foeniculi*

*Foeniculum vulgare* Miller – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios secos de *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung e *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *vulgare* contendo, no mínimo, 1,5% de óleo essencial.

#### NOMES POPULARES

Erva-doce-brasileira.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Possui odor forte e agradável, semelhante ao do anetol, com sabor doce.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto inteiro é um diaquênio seco, oblongo, de forma quase cilíndrica, às vezes ovóide, geralmente de 3 mm a 12 mm de comprimento e 3 mm a 4 mm de largura, verde-pálido a castanho-acinzentado ou castanho-amarelado, com uma base arredondada e ápice estreitado, com um curto estilopódio bifurcado. Os 2 aquênios (mericarpós) unem-se tão fragilmente, que, na maior parte das vezes, se encontram separados e, quando aparecem ainda justapostos, podem-se ver as bases dos pedicelos prolongados pelos carpóforos filiformes bifendidos. Cada aquênio glabro apresenta 5 arestas carenadas muito proeminentes, das quais as 2 marginais são um pouco mais desenvolvidas do que as outras, alternando com 4 valéculas muito estreitas, as quais contêm canais secretores de óleo essencial, que em secção transversal mostram-se elípticos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, cada aquênio mostra-se pentagonal, com quatro lados dorsais aproximadamente iguais e um pouco côncavos, e o quinto, também chamado de superfície comissural, muito mais comprido e mais ou menos ondeado. O epicarpo é constituído de uma camada de células poligonais, com cutícula lisa e estômatos anomocíticos ocasionais. O mesocarpo é formado por um parênquima de

células irregulares e apresenta, principalmente na vizinhança dos feixes vasculares das arestas, várias células características, isoladas ou em grupos, de paredes espessadas, lignificadas (células reticuladas) e com pontoações; no mesocarpo também localizam-se os canais secretores, 4 em nível das valéculas e 2 na face comissural, limitados por uma camada de células secretoras poligonais de parede castanho-amarelada; observam-se também os feixes vasculares em número de 6, correspondentes às cinco arestas e à face comissural, formados principalmente por traqueídes e vasos anelados e espiralados, com numerosas fibras. O endocarpo é constituído por uma camada de células poligonais, castanhas, alongadas transversalmente, exceto sobre a região dos feixes, onde estão organizadas em grupos, as quais estendem-se em diferentes direções, mostrando, em corte paradérmico, um arranjo de células perpendiculares e/ou oblíquas entre si, arranjo este denominado de aparquetado (disposição em “parquet”). Aderida ao endocarpo, encontra-se a camada mais externa da testa, representada por células epidérmicas, um tanto alargadas; abaixo desta camada, na região da rafe, aparecem diversas camadas de células mais ou menos colapsadas, com paredes finas e de dimensões variáveis, com um pequeno feixe vascular anfigival, numa pequena saliência virada para a face comissural. Já a rafe, numa posição lateral, distingue-se da testa por apenas uma camada de células epidérmicas. O endosperma, constituído de células poligonais, contém grãos de aleurona e gotículas de óleo. Cada grão de aleurona geralmente contém 1 pequeno cristal em roseta de oxalato de cálcio e 1 a 2 globóides. O embrião localiza-se na região superior da semente.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta cor castanho-amarelada ou castanho-acinzentada, com fragmentos amarelos ou castanhos de canais secretores largos e fragmentos acastanhados do parênquima reticulado do mesocarpo; numerosos cordões de fibras, frequentemente acompanhados por vasos espiralados marrons; células do endocarpo freqüentemente aderidas aos fragmentos do mesocarpo ou da testa; numero-

Fragmentos do endosperma contendo grãos de aleurona; muitos cristais pequenos de oxalato de cálcio em roseta e alguns cordões de fibras do carpóforo. O pó não contém tricomas toectores ou seus fragmentos, os quais caracterizam o anis-doce.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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, 10 a 15 µl da *solução amostra* e 2 a 3 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução amostra*: utilizar 0,5 g de frutos secos triturados e adicionar 10 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar, concentrando o filtrado à secura, em banho-maria, a temperatura não superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 ml de tolueno.

*Solução referência*: dissolver 3 µl de anetol e 2 µl de fenchona em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta manchas de fluorescência atenuada, na mesma altura que as obtidas com as soluções de referência de anetol (Rf aproximadamente 0,80) e fenchona (Rf aproximadamente 0,60). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico e colocar em estufa a 100 °C – 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração violácea e a mancha correspondente à fenchona, coloração amarela.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 10%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 10%.

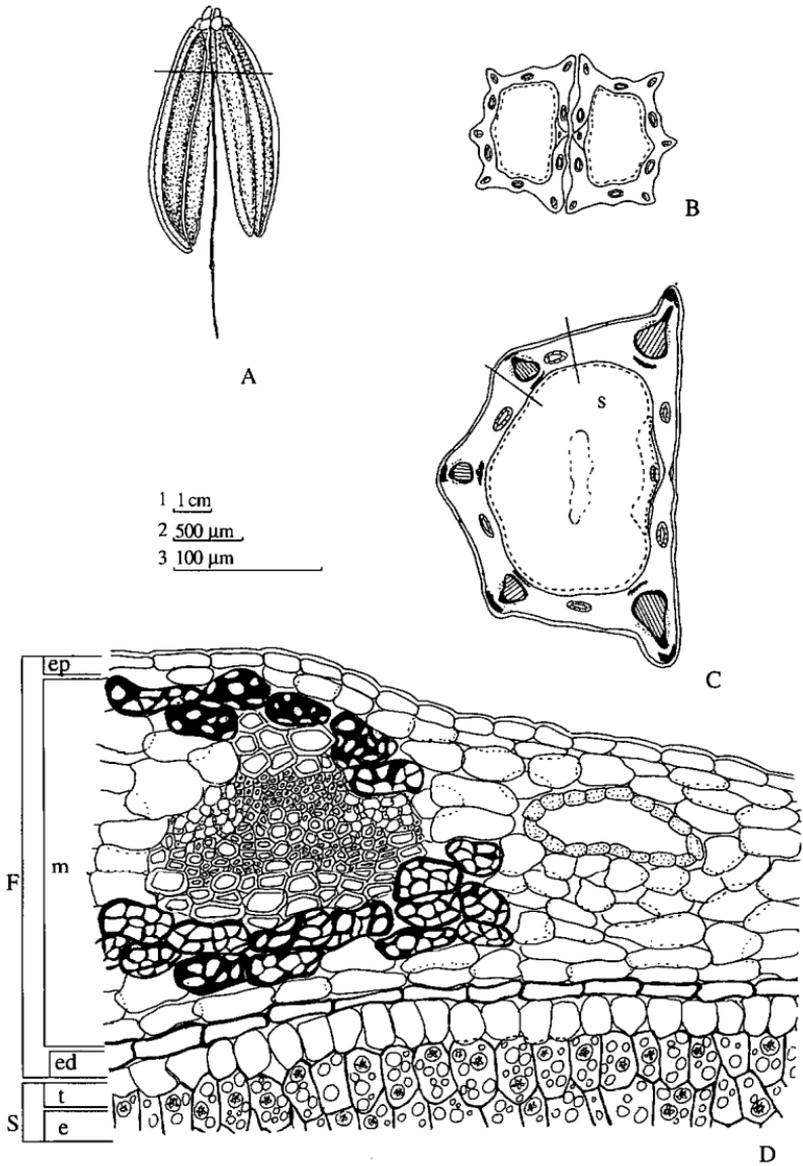
#### DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de funcho a pó grosseiro e, imediatamente, proceder à determinação utilizando 20 g de material vegetal. Destilar durante 4 horas.

**B.** Determinar o teor de fenchona, anetol e estragol no óleo utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com sílica fundida (polimetilsililizada contendo 5% de grupamentos fenila) com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama e como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por 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. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo, utilizando divisão de fluxo de 1:50. A fenchona apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1 076, o anetol 1 277 e o estragol 1 186. As concentrações relativas são obtidas pela técnica de normalização, por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0% na variedade doce e 60,0% na variedade amarga. A variedade amarga contém, no mínimo, 15,0% de fenchona. O teor de estragol não é superior a 5,0%.

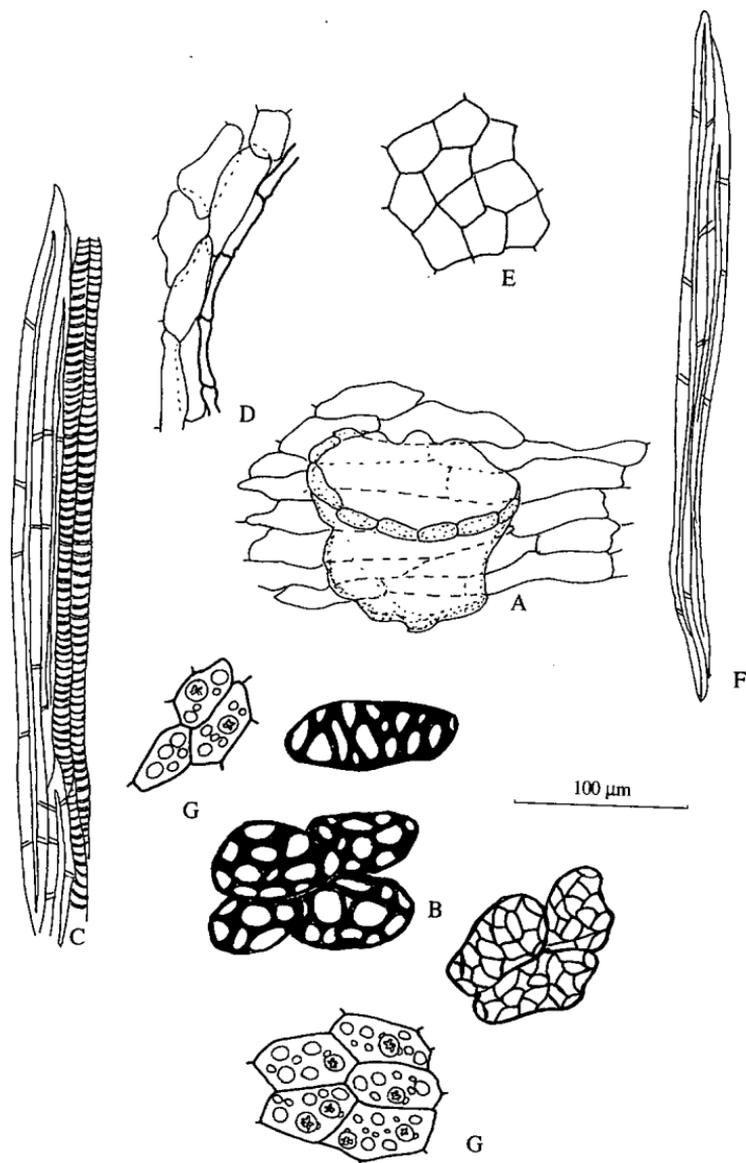
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro ou metal, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor por período não-superior a um ano.



**FUNCHO — *Foeniculum vulgare* Miller**

Figura 1: *Foeniculum vulgare* Miller — A. morfologia do fruto; B. esquema de secção transversal do fruto na porção indicada em A; C. esquema de secção transversal de um mericarpo; D. detalhe de secção transversal do mericarpo na porção indicada em C; F. fruto; S. semente; ep. epicarpo; m. mesocarpo; ed. endocarpo; t. tegumento; e. endosperma. Escalas e correspondências: 1 (A e B), 2 (D) e 3 (C).



**FUNCHO — *Foeniculum vulgare* Miller**

Figura 2: Fruto de *Foeniculum vulgare* Miller em pó — A. fragmento de mesocarpo com canal secretor de cor marrom; B. células reticuladas do mesocarpo; C. cordões de fibras acompanhados de vasos helicoidais; D. células do endocarpo acompanhadas de fragmentos de células do mesocarpo; E. porção do epicarpo; F. fibras do carpóforo; G. fragmentos do endosperma cujas células contêm gotas de óleo e grãos de aleurona com roseta de oxalato de cálcio.

## GENCIANA

### *Rhizoma et radix gentianae*

*Gentiana lutea* L. – GENTIANACEAE

A droga vegetal é constituída de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados. Contém, no mínimo, 33,0% de matéria extraível com água.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor forte e sabor amargo e persistente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Rizomas e raízes apresentam-se em peças cilíndricas de até 20 cm de comprimento e 1 cm a 3 cm de diâmetro. Externamente, o súber é castanho-amarelado a cinza-amarelado; internamente, a droga é amarelada. Em regra, os rizomas têm diâmetro maior do que as raízes. O rizoma apresenta anéis circulares e é marcado por fileiras de pequenas cicatrizes. As raízes apresentam estrias longitudinais. Ambos incham consideravelmente em contato com umidade, tornando-se flexíveis.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As células do felema (súber), em secção transversal, possuem paredes delgadas, castanho-amareladas e estão dispostas em 4 a 6 camadas. A feloderme é composta por várias camadas, a externa de colênquima e a interna de parênquima tangencialmente alongado. No floema, destacam-se pequenos grupos de tubos crivados, além de células de parênquima. O xilema é predominantemente parenquimático e apresenta vasos dispersos, com paredes mostrando reforços anelados, helicoidais ou reticulados. Os vasos ocorrem isoladamente ou em pequenos grupos; o floema interxilemático (floema incluso) apresenta-se disperso em pequenos grupos. A medula do rizoma é parenquimática. 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 um nítido câmbio e apresentam uma estrutura porosa com poucos raios.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta cor amarelada a amarelo-castanho e atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Ao exame microscópico, são encontrados os mesmos elementos descritos acima, dissociados. São raramente visíveis vasos lignificados reticulados, espiralados ou escalariformes. Fibras e esclereídes estão ausentes.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e mistura de acetona-diclorometano-água (70:30:2), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 15 µl a 20 µl da *solução amostra* e 5 µl a 10 µl da *solução de referência*, preparadas como descrito a seguir:

*Solução amostra*: adicionar 20 ml de metanol a 2,0 g da droga pulverizada, agitar durante 20 minutos. Filtrar, concentrando o filtrado à secura em banho-maria, em temperatura não superior a 50 °C. Dissolver o resíduo em metanol suficiente para obter 5 ml de uma solução que pode conter sedimento.

*Solução referência*: solução de amarogentina em metanol a 0,5%.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 15 minutos. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de amarogentina (Rf aproximadamente 0,40). Nebulizar a placa com uma solução de vanilina etanólica a 1% (p/V) e colocar em estufa a 100 °C - 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente à amarogentina apresenta coloração azulada. Observam-se manchas castanhas na parte inferior e manchas azul-violáceas na parte superior do cromatograma obtido com a *solução amostra*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 5%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 6%.

## ÍNDICE DE AMARGOR (V.4.2.10).

Pesar 1,0 g da droga pulverizada e adicionar 1 000 ml de água fervente e deixar em banho-maria durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Deixar esfriar e diluir até 1 000 ml com água. Agitar vigorosamente e filtrar, descartando os primeiros 20 ml de filtrado. Não é inferior a 10 000.

## MATÉRIA EXTRAÍVEL COM ÁGUA

A 0,5 g da droga pulverizada, adicionar 200 ml de água fervente. Extrair sob agitação durante 10 minutos. Deixar esfriar e completar até 200 ml com água. Filtrar. Evaporar 20 ml do filtrado em banho-maria. Dessecar o resíduo em estufa a 100 °C - 105 °C, até peso constante. O peso do resíduo não é inferior a 33,0%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro ou metal, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor.

**GLICEROL**  
*Glycerolum*

C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

92,09

0624.01-2

1,2,3-Propanotriol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Líquido xaroposo, incolor, límpido, inodoro, ou de leve odor característico, seguido de sensação de calor; higroscópico.

**Solubilidade.** Miscível com água e com etanol, insolúvel em éter, em clorofórmio e em óleos fixos e voláteis.

**Constantes físico-químicas**

*Densidade relativa* (V.2.5): 1,25 a 1,26.

**IDENTIFICAÇÃO**

Aquecer algumas gotas da amostra com 0,5 g de bissulfato de potássio. Desprendem-se vapores irritantes de acroleína.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cor.** A cor da amostra, vista num tubo de Nessler de 50 ml, não é mais escura do que a de um padrão feito pela diluição de 0,4 ml de solução de cloreto férrico (contendo 45 mg/ml, de cloreto férrico hexaidratado) com água até 50 ml, num tubo de mesmo diâmetro.

**Arsênio** (V.3.2.5-Método visual). No máximo 0,00015% (1,5 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). Misturar 4 g da amostra com 2 ml de ácido clorídrico 0,1 M e diluir

com água para 25 ml. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cloretos.** A 10 ml de solução a 10% (p/V) da amostra em água adicionar 0,25 ml de ácido nítrico 12,6% (p/V) e 0,5 ml de nitrato de prata 0,1 M. Agitar. Não aparece turvação.

**Compostos clorados.** Aquecer sob refluxo, suavemente, durante 3 horas, 5 g de amostra com 15 ml de morfolina, em balão de fundo redondo de boca esmerilhada adaptado a condensador. Lavar o condensador com 10 ml de água, recolhendo a água de lavagem no próprio balão. Agitar e transferir para tubo de Nessler. Acidificar o meio com ácido nítrico 12,6% (p/V), adicionar 0,5 ml de solução de nitrato de prata 0,5 M, diluir até 50 ml com água e agitar. A turvação produzida não é mais intensa que aquela desenvolvida em tubo de Nessler, adicionando-se 15 ml de morfolina, 10 ml de água, 0,2 ml de ácido clorídrico 0,02 M e prosseguindo como descrito acima, a partir de "Acidificar o meio...". No máximo 0,003% (30 ppm).

**Sulfato.** A 10 ml de solução a 10% (p/V) da amostra em água, adicionar 3 gotas de ácido clorídrico 10% (p/V) e 5 gotas de cloreto de bário 10% (p/V). Não aparece turvação.

**Acroleína, glicose e compostos amoniacais.** A mistura de 5 ml de amostra e 5 ml de uma solução de hidróxido de potássio a 10% (p/V) não amarelece quando aquecida a 60 °C por 5 minutos, nem desprende vapores de amônia.

**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 solução de nitrato de prata 0,1 M, mantendo a ponta da pipeta acima do tubo, fazendo o reativo 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 solução de fenolftaleína SI e neutralizar, se a solução estiver alcalina, com ácido sulfúrico 0,1 M. Adicionar 15 ml de solução de hidróxido de sódio 0,2 M, aquecer sob refluxo por 5 minutos, esfriar e titular com solução de ácido sulfúrico 0,1 M. Repetir a operação omitindo a amostra e usando 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 solução de hidróxido de sódio 8% (p/V) utilizando papel de tornassol. Adicionar 5 ml de solução de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer à ebulição por 1 minuto. Não ocorre formação de precipitado vermelho-alaranjado.

**Cinzas sulfatadas.** (V.2.10). No máximo 0,05%.

#### DOSEAMENTO

Misturar completamente 0,1 g com 45 ml de água, adicionar 25 ml de solução a 2,14% (p/V) de periodato de sódio e deixar em repouso por 15 minutos, em local protegido da luz. Adicionar 5 ml de solução a 50% (p/V) de etilenoglicol e deixar em repouso protegido da luz, por 20 minutos. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando 0,5 ml de fenolftaleína SI. Repetir o procedimento sem a substância em análise. A diferença entre as duas titulações representa a quantidade de hidróxido de sódio 0,1 M necessária. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Tartarato cúprico alcalino SR (solução de Fehling)

*Preparação* – misturar volumes iguais das soluções A e B, preparadas como segue.

*Solução A:* dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico, cuidadosamente selecionados, sem traços de eflorescência ou umidade aderente, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e herméticos.

*Solução B:* dissolver 173 g de tartarato de sódio e potássio cristalizado e 50 g de hidróxido de sódio, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e resistentes a álcalis.

## HIDRASTE

*Radix hydrastidis*

*Hydrastis canadensis* L. – RANUNCULACEAE

A droga vegetal consiste de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados, contendo, no mínimo, 2,5% de hidrastina.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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 2, 3 ou 4 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 2 a 6 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 dos rizomas e raízes contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta cor amarelada a amarelo-esverdeada, com 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; nos fragmentos de tecido vascular, vasos com pontoações areoladas, alguns com espessamento helicoidal, infreqüentes fibras do xilema, de 200 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 (esclereídes).

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromat-

toplaca de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e *n*-propanol-ácido fórmico-água (90:1:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 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 amostra*: extrair 0,5 g da droga pulverizada com 15 ml de etanol a 60% sob agitação contínua. 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 referência*: solução recentemente preparada de cloridrato de hidrastina e cloridrato de berberina a 0,1% (p/V) em etanol a 60%.

Desenvolver o cromatograma em percurso de cerca de 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência amarela na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de berberina (Rf aproximadamente 0,30) e uma segunda mancha, próxima à origem, apresentando fluorescência branco-azulada, característica da hidrastina. Uma terceira mancha de fluorescência azul pode ser observada em Rf próximo a 0,90.

B. Adicionar 5 ml de diclorometano 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

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 10%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 8%.

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente 1,0 g da droga seca e pulverizada (250 µm) e colocar em uma cápsula de porcelana. Juntar aproximadamente 18 g de areia, homogeneizando a mistura por agitação. Juntar 3 ml de hidróxido de amônio 25% (p/V) de modo a umedecer a totalidade do pó. Deixar em repouso durante 1 hora e, a seguir, introduzir quantitativamente o conteúdo da cápsula em um aparelho extrator de Soxhlet de 125 ml equipado com um balão de 250 ml. Verter no balão a mistura de 170 ml de éter de petróleo e 30 ml de éter etílico e extrair durante 6 horas. Evaporar o solvente sob vácuo até a secura. Adicionar 100 ml de ácido clorídrico a 5% (p/V) e transferir a solução obtida para balão volumétrico de 200 ml. Lavar o balão do Soxhlet com três alíquotas de 20 ml de ácido clorídrico a 5% (p/V). Transferir as soluções de lavagem para o balão volumétrico e completar o volume com ácido clorídrico a 5% (p/V). Homogeneizar a mistura por agitação. Transferir uma alíquota de 20 ml para um balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com ácido clorídrico a 5% (p/V). Homogeneizar e filtrar sobre papel. Medir a absorvância a 295 nm e 313 nm utilizando a solução de ácido clorídrico para zerar o aparelho. Calcular a diferença entre as leituras obtidas nos dois comprimentos de onda. Calcular o teor em hidrastina (expresso em cloridrato) sabendo-se que, para uma solução de cloridrato de hidrastina a 1% (p/V), a diferença das absorvâncias medidas a 295 nm e a 313 nm é igual a  $41 \pm 1,5$ . Sendo  $\rho$  a quantidade de cloridrato de hidrastina contida em 100 ml da solução a dosar, a porcentagem de hidrastina (base) na droga dessecada é dada pela fórmula:  $\rho \times 10 \times 0,913 \times 100$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem-fechado, ao abrigo da luz e calor.

## MALVA

### Folium malvae

*Malva sylvestris* L. – MALVACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas, contendo de 6,0% a 8,0% de mucilagem.

#### NOMES POPULARES

Malva-selvagem, malva-maior, malva-branca, malva-grande, malva-das-boticas, malva-de-casa, malva-verde, malva-oficial, malva-vulgar, malva-silvestre.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor fraco característico. Flores, quando presentes, mesmo depois de secas, apresentam coloração azul-violeta.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas são simples, membranáceas, pubescentes em ambas as faces, aveludadas, verdes mesmo quando secas, longamente pecioladas, orbiculares a reniformes, palminérveas, lobadas, com 3-5-7-9 lóbulos pouco profundos, de ápice arredondado ou agudo, de base truncada a subcordiforme, margem dentado-crenada, medindo 7 cm a 15 cm de diâmetro. A venação é actinódroma. As nervuras são salientes e as de 1ª ordem são, longitudinalmente, retilíneas, as de 2ª ordem apresentam ângulo de divergência agudo e as de 3ª ordem são reticuladas. A última venação, marginal, é incompleta, com vênulas simples e curvadas. As aréolas apresentam desenvolvimento completo, são de forma polygonal e de grande tamanho.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A lâmina, em secção transversal, apresenta epiderme uniestratificada e é anfiestomática. A face adaxial da epiderme é constituída por células retangulares, achatadas tangencialmente, com cutícula fina e estômatos no mesmo nível das demais células. A face abaxial apresenta células quadrangulares, com cutícula fina e estômatos projetados em relação às demais células epidérmicas. Em ambas as faces se diferenciam grandes células mucilaginosas, mais abundantes na face abaxial. A estrutura do mesofilo

é dorsiventral, com 1 ou 2 camadas de parênquima paliçádico e 3 ou 4 camadas de parênquima esponjoso. Drusas de oxalato de cálcio e células mucilaginosas ocorrem nos parênquimas. Na nervura mediana, o colênquima é do tipo angular e, na face abaxial, é constituído por 4 camadas de células. O sistema vascular é colateral, em arco aberto. Em vista frontal, ambas as faces da epiderme apresentam células polygonais de paredes marcadamente sinuosas, células mucilaginosas, estômatos anomocíticos e tricomas. Estes podem ser de três tipos: simples, unicelulares, isolados, de extremidade curva, com paredes fortemente espessadas; simples, agrupados em fascículos de 2 a 6 células, parecendo estrelados; glandulares com pedicelo de 1 ou 2 células e cabeça secretora pluricelular. O pecíolo, em secção transversal, apresenta contorno plano-convexo, suborbicular, com epiderme formada por células quadrangulares, e cutícula grossa; os estômatos e os tricomas são iguais aos descritos para a lâmina, porém em menor quantidade. Subepidermicamente, ocorrem 4 camadas de clorênquima, com células mucilaginosas e abaixo, 3 ou 4 camadas de colênquima angular. No parênquima esponjoso, encontram-se distribuídos 6 feixes vasculares colaterais abertos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: a cor esverdeada, tricomas simples, fasciculados parecendo estrelados e glandulares; células epidérmicas com paredes anticliniais onduladas e estômatos anomocíticos; drusas de oxalato de cálcio e células mucilaginosas.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária. Preparar uma mistura de *n*-butanol-ácido acético glacial-água (40:10:20), deixar em repouso e utilizar a parte superior, como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 20 µl a 25 µl da *solução amostra* e 3 µl a 5 µl da *solução de referência*, preparadas como segue.

**Solução amostra:** agitar 1 g de droga pulverizada com 6 ml de mistura de metanol-ácido clorídrico a 25% (p/V) (9:1) durante 15 minutos e filtrar.

**Solução referência:** dissolver 1 mg de malvidina monoglicosídeo em 1 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Deixar secar ao ar por 5 minutos. Observar à luz ambiente, sem necessidade de tratamento químico. O cromatograma apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de malvidina ( $R_f$  aproximadamente 0,40) e outras duas manchas secundárias com  $R_f$  aproximado de 0,45 e 0,70.

**B.** Adicionar 1 gota de nanquim SR sobre corte transversal de folhas secas. A mucilagem aparece como fragmentos esfericamente dilatados, transparentes sob um fundo preto. Alternativamente, adicionar 1 gota de tionina SR sobre a amostra seca, deixar descansar durante 15 minutos e lavar com etanol 20%. A mucilagem torna-se violeta-avermelhada. Celulose e paredes das células lignificadas coram-se de azul-violáceo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). Não mais que 5% de talos e outras partes da planta, nem mais que 3% de outros materiais estranhos. As folhas de malva não apresentam mais de uma trama castanha de teleutósporos de *Puccinia malvacearum* Montagne por  $\text{cm}^2$ .

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 16%.

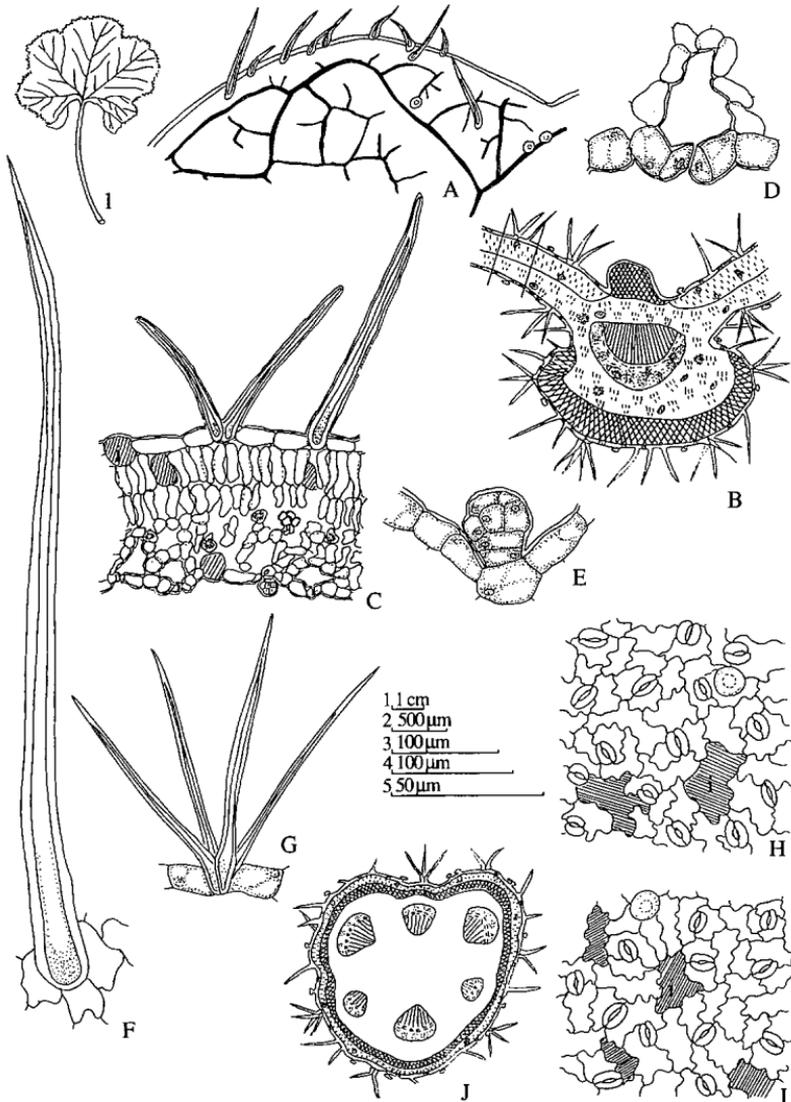
**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 16%.

## TEOR DE MUCILAGEM

Para a determinação do teor de mucilagem, proceder conforme descrito em *Determinação do índice de intumescência* (V.4.2.12), utilizando 1 g da droga amassada, umedecida com 1 ml de etanol. Essa mucilagem é constituída por ácido D-galacturônico e D-galactose.

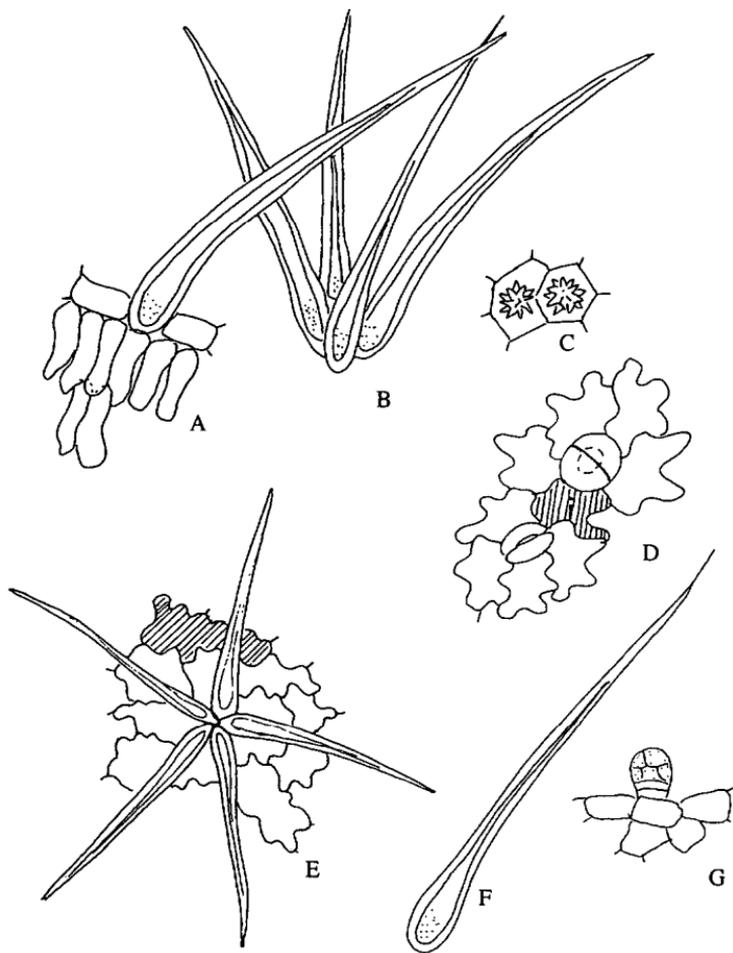
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz, calor e umidade. Devido à grande concentração de mucilagem, as folhas podem absorver água após secas.



**MALVA — *Malva sylvestris* L.**

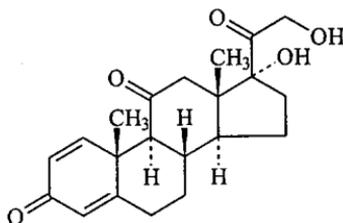
Figura 1: *Malva sylvestris* L. — 1. aspecto da folha; A. arquitetura foliar com bordo, venação marginal incompleta, aréolas perfeitas e poligonais; B. esquema de secção transversal na folha ao nível da nervura mediana; C. secção transversal no limbo na porção indicada em B; D. detalhe da epiderme abaxial em secção transversal com estômato; E. tricoma glandular com uma célula basal volumosa, 1-2 células de pedicelo e cabeça multicelular; F. tricoma simples, unicelular, curvo; G. tricomas agrupados em fascículos, parecendo estrelados; H. epiderme abaxial; I. epiderme abaxial; J. esquema de secção transversal do pecíolo; i. células mucilaginosas. Escalas e correspondências: 1 (1), 2 (J), 3 (C, F-I); 4 (A e B) e 5 (D e E).

1 500  $\mu\text{m}$ 2 100  $\mu\text{m}$ 

**MALVA — *Malva sylvestris* L.**

Figura 2: Folha de *Malva sylvestris* L. em pó — A. fragmento de parênquima paliádico com tricomas simples, curvo; B. tricomas agrupados em um fascículo; C. drusas de oxalato de cálcio; D. epiderme adaxial com tricoma glandular e célula mucilagínosa; E. epiderme abaxial com tricomas agrupados em fascículo e célula mucilagínosa; F. tricoma simples, curvo; G. porção de epiderme com tricoma glandular. Escalas e correspondências: 1 (A, B, C, D, F, G) e 2 (E).

**PREDNISONA**  
*Prednisonum*



$C_{21}H_{26}O_5$

358,43

1036.01-7

17,21-Diidroxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 104,0% de  $C_{21}H_{26}O_5$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, levemente solúvel em etanol, clorofórmio, dioxano e metanol.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde a 230 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +167° a +175°, determinado em solução a 1% (p/V) em dioxano.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 prednisona padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em etanol, exibe máximo em torno de 239 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de prednisona padrão. A absorvância é de 0,405 a 0,435.

**C.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Examinar o cromatograma sob luz ultravioleta (245 nm). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico a 20% (V/V) em etanol e aquecer a 120 °C por 10 minutos. Deixar esfriar. Examinar a placa sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)* apresenta fluorescência que corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (5)*.

**D.** Dissolver cerca de 6 mg da amostra em 2 ml de ácido sulfúrico e deixar em repouso por 5 minutos. A solução adquire coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 ml de água. A cor varia gradativamente de amarelo para verde-azulado.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de diclorometano-éter-metanol-água

(77:15:8:1,2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em mistura de clorofórmio-metanol (9:1).

*Solução (1):* solução a 1% (p/V) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,1% (p/V) da amostra.

*Solução (3):* solução a 0,02% (p/V) da amostra.

*Solução (4):* solução a 0,01% (p/V) da amostra.

*Solução (5):* solução a 0,1% (p/V) do padrão.

*Solução (6):* mistura contendo amostra a 0,1% (p/V), prednisolona padrão a 0,1% (p/V) e valcrato de betametasona padrão a 0,1% (p/V).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (3)* e não mais que uma mancha pode ser mais intensa que a obtida com a *solução (4)*. Para que o ensaio seja válido, as manchas obtidas com a *solução (6)* devem se apresentar nitidamente separadas.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, em 1 g de amostra. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 0,1 g de amostra. Desprezível.

#### DOSEAMENTO

**A. Por espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3).** Dissolver 50 mg da amostra em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol, até

concentração de 0,002% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Transferir 10 ml de cada solução para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 2 ml de solução de azul de tetrazólio 0,5% (p/V) em metanol e, em seguida, 2 ml de hidróxido de tetrametilamônio 10% (V/V) em metanol. Homogeneizar e deixar em repouso por uma hora. Completar o volume com etanol e homogeneizar. Realizar preparação do branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição das soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 525 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{21}H_{26}O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3).** Dissolver 50 mg da amostra em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. 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 239 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{21}H_{26}O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420\text{ nm}$ , em 239 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório esteróide.

## PREDNISONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{26}O_5$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 20 mg de prednisona com cerca de 100 ml de clorofórmio. Filtrar, evaporar até seca. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 3 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), 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 padrão.

**B.** A cerca de 6 mg do resíduo obtido em A, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico e deixar em repouso por 5 minutos. A solução adquire coloração alaranjada. Verter a solução gota a gota e sob agitação, em 10 ml de água. A cor muda para amarelo e, gradualmente, para verde-azulado.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água destilada. Utilizar 500 ml de meio para comprimidos contendo 10 mg ou menos de prednisona e 900 ml para comprimidos contendo mais de 10 mg.

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e determinar as absorvân-

cias das soluções em 242 nm (V.2.14-3). Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{26}O_5$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com aquela da solução padrão de prednisona em água, na concentração de 0,001% (p/V), preparada com adição prévia de etanol para garantir a solubilização. O teor de etanol na solução padrão não pode exceder 5% (V/V).

*Tolerância:* não menos que 80% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{26}O_5$  se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 6,0%.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 5 mg de prednisona, para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30 ml de etanol. Deixar em agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Pipetar 5 ml do filtrado, transferir para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com etanol. Preparar solução a 0,002% (p/V) de padrão no mesmo solvente. Prosseguir como descrito no método A de *Doseamento* na monografia de *Prednisona*, a partir de "Transferir 10 ml de cada solução...". Calcular o conteúdo de  $C_{21}H_{26}O_5$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30 ml de etanol. Deixar em agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5 ml do filtrado para 50 ml com etanol. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{21}H_{26}O_5$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$ , em 239 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## QUINA-VERMELHA

*Cinchonae cortex*

*Cinchona pubescens* Vahl – RUBIACEAE

A droga é constituída pelas cascas de ramos, contendo, no mínimo, 6,5% de alcalóides totais.

### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cinchona succirubra* Pavón.

### NOMES POPULARES

Quina, quina-rubra, quinquina.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor fraco e sabor amargo e adstringente.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga é comercializada em peças enroladas ou curvas, de até 30 cm (raro 50 cm) de comprimento e 2 mm a 6 mm de espessura, ou em fragmentos menores. A superfície externa é escura, cinza a castanho-acinzentada, freqüentemente acompanhada de líquens, geralmente áspera ao tato, marcada por fendas transversais, sulcada longitudinalmente ou enrugada e fendida; a face interna é avermelhada a castanho-alaranjada, estriada longitudinalmente; a fratura é curta na parte externa e fibrosa na parte interna.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A periderme do caule, em seção transversal, evidencia o felema (súber), o felogênio e a feloderme. O felema apresenta várias camadas de células ordenadas em fileiras radiais, de paredes delgadas impregnadas de suberina, com conteúdo pardo-avermelhado; vistas frontalmente, essas células mostram-se poligonais. Abaixo, situa-se o felogênio e, a seguir, a feloderme, de várias camadas celulares de paredes escuras. O parênquima cortical é formado por células alongadas tangencialmente, de paredes delgadas, e conteúdo amorfo castanho-avermelhado e grãos de amido de 3 µm a 10 µm, mais raramente até

15 µm de diâmetro. Os grãos de amido geralmente são simples, podendo ocasionalmente ser constituídos por 2 ou 3 componentes. No parênquima cortical existem idioblastos contendo microcristais de oxalato de cálcio e células secretoras de mucilagem, ovais e com diâmetro de 100 µm a 350 µm. Os constituintes do floema são tubos crivados estreitos com placas crivadas transversais, parênquima axial semelhante ao da região cortical, fibras e parênquima radial. As fibras, abundantes e de cor amarelada, ocorrem isoladamente ou, ocasionalmente, em grupos de 2 ou 3; em seção longitudinal, são fusiformes, possuem paredes espessadas, lignificadas, com pontoações infundibuliformes, e medem de 40 µm a 70 µm de diâmetro e 600 µm de comprimento médio. O parênquima radial dispõe-se em fileiras de 2 a 3 células de largura, freqüentemente associadas às fibras e com paredes moderadamente espessadas. Esclerefides são muito raros.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta-se fino, de cor castanho-avermelhada, com fragmentos de súber pardo-avermelhado; fragmentos de parênquima cortical contendo grãos de amido e microcristais de oxalato de cálcio; 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 ou microcristais de oxalato de cálcio.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de clorofórmio-dietilamina (90:10), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 15 a 20 µl da *solução amostra* e 3 a 5 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução amostra*: adicionar 0,1 ml de hidróxido de amônio a 25% (p/V) e 5 ml de diclorometano a

0,1 g da droga pulverizada. Deixar em repouso durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar e evaporar o filtrado até secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 1 ml de etanol absoluto.

**Solução referência:** dissolver 17,5 mg de quinina, 0,5 mg de quinidina, 10 mg de cinchonina e 10 mg de cinchonidina em 5 ml de etanol absoluto.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm em cuba cromatográfica saturada. Remover a placa e deixar secar em estufa a 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). Observar-se, sob luz ultravioleta (365 nm), manchas fluorescentes azuladas na mesma altura que as obtidas com a *solução referência* correspondente à quinina (Rf aproximadamente 0,15), cinchonidina (Rf aproximadamente 0,25), quinidina (Rf aproximadamente 0,30), e cinchonina (Rf aproximadamente 0,45).

**B.** Colocar cerca de 0,5 g da droga pulverizada em tubo de ensaio seco e aquecer cuidadosamente em chama direta. Ocorre desprendimento de vapores vermelho-púrpura, os quais se condensam em forma de gotas da mesma cor, nas paredes superiores do tubo. Deixar esfriar o destilado e dissolver as gotas em 10 ml de etanol a 70%. A solução resultante apresenta fluorescência azul, quando examinada sob luz ultravioleta (365 nm).

**C.** Agitar 0,1 g da droga pulverizada com 2,5 ml de ácido sulfúrico a 20% (p/V) e 2,5 ml de água durante 1 minuto. Filtrar. Diluir o filtrado em 10 ml de água. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A solução apresenta fluorescência azul, que desaparece com a adição de ácido clorídrico.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 10%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da droga pulverizada (250 µm), 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 diclorometano, 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 solução se tornar clara. Filtrar através de papel filtro e lavar o erlenmeyer e o papel filtro com cinco alíquotas de 20 ml de mistura de diclorometano-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 a 1 000 ml com o mesmo solvente. Preparar duas soluções de referência dissolvendo, separadamente, 30 mg de quinina e 30 mg cinchonina em ácido clorídrico 0,1 M. Diluir cada solução a 1 000 ml com o mesmo solvente. Medir a absorvância das três soluções em 316 nm e 348 nm. Calcular o teor, em mg, de alcalóides do grupo quinina (x) e de alcalóides do grupo cinchonina (y) em 0,5 g, mediante as expressões:

$$y = \frac{[A_{316} \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}]}{[A_{316}(q) \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}(q)]} \times m \times 1000$$

$$x = \frac{[A_{316} \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}]}{[A_{316}(c) \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}(c)]} \times m \times 1000$$

Em que

m = peso da amostra, em g;

x = percentagem de alcalóides tipo quinina;

y = percentagem de alcalóides tipo cinchonina;

A<sub>316</sub> = absorvância da solução amostra em 316 nm;

A<sub>348</sub> = absorvância da solução amostra em 348 nm;

A<sub>316</sub>(q) = absorvância da solução referência contendo quinina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A<sub>348</sub>(q) = absorvância da solução de referência contendo quinina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A<sub>316</sub>(c) = absorvância da solução de referência contendo cinchonina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A<sub>348</sub>(c) = absorvância da solução contendo cinchonina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml.

Calcular o teor de alcalóides totais, (x + y), e determinar o teor relativo de alcalóides tipo quinina, a partir da seguinte equação: (100 x) ÷ (x + y).

#### CONSERVAÇÃO

Em recipiente, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor.

## 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 do produto líquido.

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% a 0,90% (p/V).

**Fenol.** No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio e proteínas.** No máximo 0,3% (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 0,2% (p/V).

A preparação é distribuída asepticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produto, quando requerida, deve assegurar concentração de água não superior a 1% 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 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 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.** A *Determinação da potência* em animais suscetíveis pode ser utilizada para identificação do produto, conforme descrito na monografia da amostra correspondente.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,0

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### 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 solução difenilcarbazona-azul de bromofenol e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,2 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 NaCl. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70 e 0,90% (p/V).

**Fenol.** 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 da solução de 4-aminofenazona a 0,1% (p/V) e 5 ml de solução aquosa de ferriacianeto 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 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 de calibração 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. No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio protéico e proteínas (V.3.4.2).** 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 pela equação:

$$ST = \frac{B}{C} \times 100$$

Em que

ST = % de sólidos totais;

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 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 uma 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 (V.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste. Utilizar amostragem de, no mínimo,  $0,4\sqrt{n}$ , onde "n" corresponde ao número total de ampolas ou frascos-ampola do lote final. Quando se utiliza o método de filtração por membrana, esta deve ter porosidade nominal de 0,22  $\mu$ m. Não havendo presença de microrganismos ao final do teste, a amostra é considerada satisfatória. Em caso de crescimento microbiano, repetir o ensaio até duas vezes, utilizando para a primeira repetição a mesma amostragem do ensaio inicial. Para a segunda repetição, utilizar o dobro de amostras.

Interpretação dos resultados:

ensaio 1° (0,4√n)	repetição (0,4√n)2°	repetição (0,8√n)	resultado
-			satisfatório
+	-		satisfatório
+	+		insatisfatório*
+	+	-	satisfatório**
+	+	+	insatisfatório***

\* mesmo microrganismo isolado no ensaio e 1ª repetição

\*\* diferentes microrganismos isolados no ensaio e 1ª repetição

\*\*\* presença de qualquer microrganismo

**Pirrogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg e não reutilizar os animais usados no teste.

## 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.

---

**XII.1 INDICADORES****Solução de difenilcarbazona-azul de bromofenol SI**

*Preparação* – Em balão volumétrico de 25 ml, dissolver 12 mg de difenilcarbazona e 12,5 mg de azul de bromofenol em 15 ml de etanol. Completar o volume com etanol e acondicionar a solução em frasco âmbar à temperatura de 4 °C a 8 °C.

**XII.4 TAMPÕES****Tampão borato - pH 9,0**

*Preparação* – Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*, preparadas como se segue.

*Solução A*: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

## SORO ANTIBOTRÓPICO

### *Immunoserum bothropicum*

O soro antibotrópico 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 controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg de veneno de referência de *B. jararaca*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpente do gênero *Bothrops*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Bothrops*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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  $-20^{\circ}\text{C}$ . O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% ( $DL_{50}$ ).

*Determinação da  $DL_{50}$  de veneno*: reconstituir a preparação liofilizada de veneno para determinada concentração p/V, com solução fisiológica 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  $DL_{50}$  utilizando métodos estatísticos comprovados (probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitos). A faixa de resposta (porcentagem de mortes) deve estar compreendida entre 10% e 90%, 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 0,85% (p/V) e adicionar em cada tubo volume constante, de modo que cada dose a ser inoculada por animal contenha 5  $DL_{50}$ . Homogeneizar e incubar a mistura a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 a 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% ( $DE_{50}$ ) em microlitros, utilizando métodos estatísticos já citados anteriormente. A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendi-

da entre 10 e 90%, 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 potência em miligramas por mililitro, utilizando a equação:

$$P = \frac{Tv-1}{DE_{50}} \times DL_{50} \text{ do veneno}$$

Em que

P = potência (mg/ml)

Tv = 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.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTRÓPICO-CROTÁLICO

*Immunoserum bothropicum-crotalicum*

O soro antibotrópico-crotálico 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*. Cumpre 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 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* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

**B.** A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

**Fração botrópica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

**Fração crotálica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro anticrotálico*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTRÓPICO-LAQUÉTICO

### *Immunoserum bothropicum-laqueticum*

O soro antibotrópico-laquetico 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*. Cumpre 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 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 serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Bothrops* e *Lachesis*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

**Fração botrópica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

**Fração laquetica.** 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*.

*Determinação da potência do soro:* proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTULÍNICO

### *Immunoserum botulinicum*

O soro antibotulínico 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*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 500 UI de antitoxina para cada um dos tipos A, B e E.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. botulinum*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. botulinum*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo a determinação da 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 botulínicas 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)* na monografia de *Soro antitetânico para uso humano*.

*Determinação da potência do soro*: diluir a toxina botulínica de referência para uma dose de 10L+/10, com solução fisiológica tamponada glicerinada a 1% (V/V). Em 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 as misturas a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 18 g a 22 g, por via subcutânea, com volume de 0,5 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 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, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

## ROTULAGEM

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

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*. Cumpre com as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *C. durissus terrificus*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpente do gênero *Crotalus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Crotalus*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 *C. d. terrificus*. 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*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre 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*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. diphtheriae*.

**B.** A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. diphtheriae*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 contendo 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 glicerinada e armazenar a -20 °C.

*Determinação da dose teste de toxina (L+):* diluir a antitoxina de referência para 10 UI/ml, com solução fisiológica a 0,85% (p/V). Diluir a toxina para concentração conhecida, com solução fisiológica contendo 1% (p/V) de peptona. Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e volume constante da antitoxina de referência diluída. Igualar os volumes com solução fisiológica peptonada 1% (p/V). Homogeneizar e incubar a 37 °C por 45 minutos. Inocular cada cobaia de 230 g a 250 g, por via subcutânea, com volume que contenha 1 UI de antitoxina 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 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 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+. Em uma série de tubos de ensaio, distribuir volumes variáveis da amostra. Adicionar 1,0 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 45 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, para se verificar a validade da prova e estabelecer correlação na determinação da potência. Calcular a potência da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIELAPÍDICO

### *Immunoserum elapidicum*

O soro antielapídico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*. Cumpre as especificações e controles descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *M. frontalis*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpentes do gênero *Micrurus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Micrurus*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 *Micrurus frontalis*. 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*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra 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*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,0 mg de veneno de referência de *Tityus serrulatus*.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de escorpião do gênero *Tityus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente o veneno do gênero *Tityus*.

### CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaio físico-químico* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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* na monografia de *Soro antitóxico*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antitóxico*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTI-RÁBICO

### *Immunoserum rabicum*

O soro anti-rábico 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 vírus vivo, replicadas em cultivo celular ou tecido nervoso de animais distintos daqueles utilizados na preparação da vacina contra a raiva de uso humano. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 200 UI.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente o vírus rábico.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 sucessivas de vírus com solução de água destilada contendo 2% (V/V) de soro normal de origem animal. Homogeneizar e inocular, por via intracranial, um volume de 30 µl de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos suíços brancos de 11 g a 14 g. Observar os animais por 14 dias após a inoculação e considerar o número de mortos de raiva após o quinto dia de observação. Os animais mortos antes do quinto dia são descartados do teste. Calcular a DL<sub>50</sub> por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de morte) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear.

*Determinação da potência do soro:* efetuar diluições sucessivas 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 150 a 300 DL<sub>50</sub> iniciais, utilizando-se 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 (75 a 150 DL<sub>50</sub>) e 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 estes, 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 °C, por 90 minutos. Inocular, por via intracranial, um volume de 30 µl de cada mistura em grupos de, pelo menos, oito camundongos albinos suíços de 11 g a 14 g. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos em cada mistura. Os animais mortos antes do quinto dia após

a inoculação não devem ser considerados para o cálculo da potência. Calcular as doses efetivas 50% ( $DE_{50}$ ) da amostra e do soro de referência, assim como a  $DL_{50}$  do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10 e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. A potência é determinada pela equação

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

p = potência (UI/ml);

A =  $DE_{50}$  do soro de referência;

B =  $DE_{50}$  da amostra em teste;

C = concentração em UI/ml do soro de referência.

Quando se refere o valor da potência (UI/ml), deve ser citado o número de  $DL_{50}$  real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a  $DL_{50}$  calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTITETÂNICO PARA USO HUMANO

### *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*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. tetani*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. tetani*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 dis-

tribuído 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 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 1% (p/V) de peptona. 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 45 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, com 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 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+/10. Em 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 45 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, com volume de 0,2 ml em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistu-

ra. 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 da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

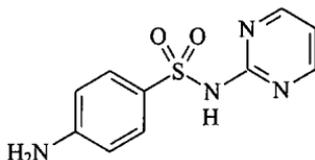
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFADIAZINA

*Sulfadiazinum* $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ 

250,28

1124.01-3

4-Amino-*N*-2-pirimidinilbenzenossulfonamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , em relação à substância dessecada.

tograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou branco amarelado, que escurece lentamente pela exposição à luz; inodoro.

C. Dissolver 50 mg em 2 ml de ácido clorídrico a 10% (p/V), a quente. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 ml de nitrito de sódio a 10% (p/V); diluir com 2 ml de água gelada e adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em etanol e em acetona, insolúvel em clorofórmio. Solúvel em ácido clorídrico 3 M, facilmente solúvel nos hidróxidos alcalinos diluídos.

D. Aquecer, com cuidado, à chama direta ou em banho de areia, 50 mg em pequeno tubo de ensaio seco. Desenvolve-se coloração castanho-avermelhada e os vapores que se desprendem não modificam o papel de acetato de chumbo umedecido (diferença do sulfatiazol e seus derivados).

*Constantes físico-químicas*

**Faixa de fusão (V.2.2):** 251 °C a 254 °C, com de-composição.

E. Aquecer 1 g, brandamente, em pequeno 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 solução a 5% (p/V) de resorcinol em etanol 90%. 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. Produz-se coloração azul ou azul-avermelhada.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 sulfadiazina padrão, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

B. 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 (2)*.

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g em mistura de 5 ml de hidróxido de sódio a 8% (p/V) e 20 ml de água. A solução obtida é clara e no máximo amarelo-pálida.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Acidez.** Aquecer a cerca de 70 °C, durante 5 minutos, 1 g em 50 ml de água destilada, recentemente fervida. Resfriar rapidamente até 20 °C e filtrar. Neutralizar 25 ml do filtrado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando fenolftaleína SI como indicador. No máximo 0,2 ml é requerido na neutralização.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol-hidróxido de amônio (30:12:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 20 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em mistura de tolueno-dimetilformamida (2:1).

**Solução (1):** solução a 0,01% (p/V) da amostra.

**Solução (2):** solução a 0,01% (p/V) do padrão.

**Solução (3):** solução a 0,0002% (p/V) de sulfanilamida padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido clorídrico M em metanol e, em seguida, com nitrito de sódio a 1% (p/V) em etanol-água (90:10). Aguardar de 3 a 5 minutos e nebulizar com dicloridrato de N-1-naftiletilenodiamina a 0,5% (p/V) em etanol-água (90:10). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, exceto a principal, não é mais intensa que a obtida com a *solução (3)*.

**Arsênio** (V.3.2.5-Método visual). No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cloretos** (V.3.2.1). Ferver 1 g em mistura de 10 ml de ácido nítrico a 12,6% (p/V) e 5 ml de água destilada. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,035% (350 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). Ferver 1 g com 20 ml de água por alguns minutos, resfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos** (V.3.2.2). Dissolver 1 g, a quente, em mistura de 10 ml de ácido clorídrico 10% (p/V) e 5 ml de água destilada. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,12% (1 200 ppm).

## DOSEAMENTO

**A. Por titulação por diazotação** (V.3.4.1-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. Por espectrofotometria de absorção no visível** (V.2.14-3). Pesar 0,5 g de amostra e transferir para balão volumétrico de 200 ml utilizando 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até dissolução, completar o volume com água e homogeneizar. Realizar diluições sucessivas em água destilada até concentração de 0,005% (p/V). Preparar solução padrão a 0,25% (p/V) em solução aquosa contendo 15% de hidróxido de sódio 0,1 M. Realizar diluições sucessivas em água destilada até concentração de 0,005% (p/V). Transferir 2,0 ml das soluções amostra e padrão 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 contato por 2 minutos. Adicionar 1 ml de sulfamato de amônio a 0,5% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1 ml de dicloridrato de N-1-naftiletilenodiamina a 0,1% (p/V), agitar e deixar em contato por 10 minutos. Completar os volumes com água destilada. Realizar preparação branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando a preparação 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.

**C. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta** (V.2.14-3). Preparar solução amostra em hidróxido de sódio 0,1 M de modo a obter concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Utilizar hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm. 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

Quimioterápico.

## SULFADIAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do 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 5 minutos, adicionar 10 ml de água destilada e filtrar. Aquecer o filtrado até eliminar toda a amônia e resfriar. Adicionar ácido acético 6 M até reação distintamente ácida. Forma-se precipitado de sulfadiazina. Filtrar e lavar o filtrado com água fria. Secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), 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 sulfadiazina padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em etanol do resíduo obtido no teste A de *Identificação*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de sulfadiazina padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em intensidade, cor e posição àquela obtida com a *solução (2)*.

D. Dissolver 50 mg do resíduo obtido em A em 2 ml de ácido clorídrico a 10% (p/V), a quente. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 ml de nitrito de sódio 10% (p/V). Diluir com 2 ml de água gelada e adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

E. O resíduo obtido em A funde entre 251 °C e 254 °C, com decomposição.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 e filtrar. Diluir em hidróxido de sódio 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm (V.2.14-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0.0005% (p/V), preparada em hidróxido de sódio 0,1 M.

*Tolerância*: não menos que 70% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  se dissolvem em 90 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3%.

**Substâncias relacionadas**. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *sulfadiazina*, utilizando o resíduo obtido no teste A de *Identificação*. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, exceto a principal, não é mais intensa que a obtida com a *solução (3)*.

## DOSEAMENTO

A. Por *titulação por diazotação* (V.3.4.1-Método 2). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de sulfadiazina. Cada ml de nitrito de sódio 0.1 M SV equivale a 25,028 mg de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ .

B. Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, do pó, para gral de vidro, o equivalente a 0,5 g de sulfadiazina e macerar com 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, por alguns minutos. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 200 ml e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/V). Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia *Sulfadiazina*. Calcular o con-

teúdo de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

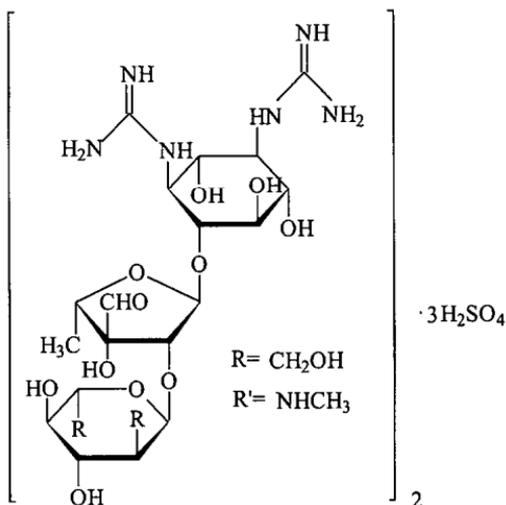
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE ESTREPTOMICINA

*Streptomycini sulfas*(C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

1457,38

0485.02-0

Sulfato de O-2-desoxi-2-(metilamino)-α-L-glicopiranosil-(1→2)-O-5-desoxi-3-C-formil-α-L-lixofuranosil-(1→4)-N,N'-bis(aminoiminometil)-D-estreptamina

Sulfato da substância antibiótica de função básica produzida pelo *Streptomyces griseus* (Krainsky) Waksman e Henrici ou produzida ou preparada por quaisquer outros processos. Apresenta potência de, no mínimo, 650 µg e, no máximo, 850 µg de estreptomina por mg.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó microcristalino, branco, inodoro e muito higroscópico. Estável ao ar e à luz.

**Solubilidade.** Solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol, clorofórmio e éter.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 mg da amostra em 5 ml de água, adicionar 1 ml de hidróxido de sódio *M* e aquecer em

banho-maria por 5 minutos. Resfriar, adicionar 2 ml de solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Produz-se coloração violeta.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 2 ml de água, adicionar 1 ml de solução a 10% (p/V) de 1-naftol em etanol e 2 ml de solução aquosa de hipoclorito de sódio 2% (p/V). Produz-se coloração avermelhada.

C. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1-5).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 3 g da amostra em 10 ml de água. A solução obtida é límpida e praticamente incolor. Após 24 horas de repouso, entre 15 °C e 20 °C, não apresenta precipitado ou partículas em suspensão.

**pH** (V.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 20% (p/V) de estreptomicina.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a vácuo, por 3 horas. No máximo 5%.

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). Determinar no resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%. Determinar em 1 g de amostra.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Sulfato de estreptomicina destinado à produção de preparação parenteral cumpre os seguintes testes:*

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Método alternativo. Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de estreptomicina, na concentração de 10 mg/ml, em solução salina isenta de pirrogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,25 UE/mg de estreptomicina.

**Toxicidade** (V.5.1.3). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml de solução contendo 2 mg/ml de estreptomicina, por camundongo, pela via intravenosa.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (V.5.2.17-5).

**B.** Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Preparar solução amostra e 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 a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal 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 procedendo conforme descrito anteriormente, a partir de "Adicionar a cada balão 1 ml...". Medir as absorvâncias em 520 nm (V.2.14-3), utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a potência em µg/mg de  $C_{12}H_{39}O_{12}N_2$  na amostra, a partir das leituras obtidas e da potência do padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade, à temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Sulfato de estreptomicina pó para solução injetável é o pó esteril de sulfato de estreptomicina para ser reconstituído em água para injeção. A potência é de, 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 solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Produz-se coloração violeta.

**B.** Dissolver 0,1 g do pó em 2 ml de água, adicionar 1 ml de solução a 10% (p/V) de 1-naftol em etanol e 2 ml de solução aquosa de hipoclorito de sódio 2% (p/V). Produz-se coloração avermelhada.

**C.** Responde às reações características do íon sulfato (V.3.1.1-5).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1-6). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,0 a 8,0. Determinar após reconstituição com diluente.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de estreptomicina, na concentração de 10 mg/ml, em água para injeção.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). Contém, no máximo, 0,25 UE/mg de estreptomicina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para a determinação da potência, empregar um dos métodos abaixo descritos, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (V.5.2.17.1), após reconstituir o conteúdo dos frascos conforme indicado pelo produtor.

**B.** Proceder conforme descrito no item B de *Determinação da potência* na monografia *Sulfato de estreptomicina*, após reconstituir o conteúdo dos frascos conforme indicado pelo produtor.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade e à temperatura ambiente.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TOXÓIDE TETÂNICO ADSORVIDO

### *Toxoidum tetanicum adsorbatum*

O toxóide tetânico é uma anatoxina tetânica diluída em solução salina tamponada e adsorvida por 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 deve 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 asepticamente 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.

**Limite de floculação (Lf/ml).** Distribuir em tubos de ensaio volumes variáveis de antitoxina tetânica padronizada. Adicionar em cada tubo um volume constante de 1 ml da amostra. Completar com solução de cloreto de sódio 0,85% (p/v) para um volume final constante. Homogeneizar e colocar em banho-maria a 45 °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. A concentração da toxina é de, no mínimo, 30 Lf/ml. A toxina é purificada por métodos físicos ou químicos e submetida aos controles de Lf/ml e pH.

A anatoxina tetânica é obtida por destoxificação da toxina tetânica concentrada com agente químico, submetida à temperatura de 35 °C. O agente químico mais utilizado é o formaldeído. São realizados controles de pH, Lf/ml e toxicidade específica.

**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 cinco cobaias de 250 g 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.

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 controles que se seguem.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**Timerosal.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,0 a 7,0.

**Atividade imunogênica.** No mínimo 2 UI/ml ou 40 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

**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.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) 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, 1 000 Lf/mg.

**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 g a 350 g, sendo o volume do inóculo de 5 ml por animal. Pesar os animais no 1º, 2º, 7º, 14º e 21º dia. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação tetânica e devem ter ganho de peso.

O toxóide tetânico é preparado pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de determinada quantidade de anatoxina. Uma dose para uso humano não contém mais do que 25 Lf. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

### 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 toxóide 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.** A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.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.

**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*.

### DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

**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 g 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 45 minutos. Inocular um volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada um de dez camundongos albinos suíços de 17 g a 22 g. Observar os animais por um 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 45 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, em no mínimo 10 camundongos albinos suíços de 17 g a 22 g. Observar os animais no 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, 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 =  $DE_{50}$  da antitoxina de referência;  
 B =  $DE_{50}$  da amostra;  
 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 camundongos.** Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxóide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar nove grupos de, no mínimo, 20 camundongos de 11 g 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 toxóide 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  $DL_{50}$ /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  $DL_{50}$ /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 toxóide de referência, utilizando um

método de análise estatístico que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logitos 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 pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;  
 A =  $DE_{50}$  do toxóide de referência;  
 B =  $DE_{50}$  da amostra;  
 C = UI/ml do toxóide de referência.

No mínimo 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 toxóide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 g 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 toxóide 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 toxóide de referência, utilizando um método de análise estatístico que compreenda a

transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logitos 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 =  $DE_{50}$  do toxóide de referência;
- B =  $DE_{50}$  da amostra;
- C = UI/ml do toxóide 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

Cumpra com o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO ADULTO (dT)

*Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum*

A vacina antidiftérica e antitetânica 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 antidiftérica e antitetânica – uso infantil adsorvida*.

**Componente tetânico:** a anatoxina tetânica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *toxóide tetânico adsorvido*.

A vacina antidiftérica e antitetânica para uso adulto 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. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

### IDENTIFICAÇÃO

Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica uso infantil adsorvida*.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.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

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

### DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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 às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*.

A. No mínimo 0,5 UI/ml.

B. No mínimo 2 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico.** Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

**114-2 VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO ADULTO (dT)**

---

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO INFANTIL (DT)

*Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum*

A vacina antidiftérica e antitetânica 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 deve 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 *Toxóide tetânico adsorvido*. A concentração da toxina é no mínimo 40 Lf/ml. 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, com agente químico, submetida à temperatura de 35 °C. O agente químico mais utilizado é o formaldeído. São realizados controles de pH, Lf/ml e toxicidade específica.

### 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 cinco cobaias de 250 g a 350 g. Observar os animais por 4 semanas. No mínimo 80% dos animais inoculados devem so-

breviver 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.

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 este 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.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**Timerosal.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,0 a 7,0.

**Atividade Imunogênica.** No mínimo 2 UI/ml ou 30 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

**Toxicidade específica.** Proceder à 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.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) 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.

**Reversão de toxicidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação diftérica e devem apresentar ganho de peso.

*Componente tetânico:* a anatoxina tetânica cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

A vacina antidifitérica 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. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

## 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 toxóide 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. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

**Componente tetânico.** Cumpre a *Identificação* descrita na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19): 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.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.

**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*.

## DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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 g 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, volu-

mes 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 45 minutos. Inocular volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada uma de quatro cobaias de 250 g 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 45 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, no mínimo quatro cobaias de 250 g 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<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, logitos 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. 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 toxóide diftérico de referência. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 g 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 toxóide 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<sub>50</sub>/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<sub>50</sub>/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. Nem todos os animais de controle do desafio inoculados devem morrer. Calcular as Doses Efetivas 50% (DE<sub>50</sub>) da amostra em teste e do toxóide 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 compreendida entre 10% e 90%, 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/ml;
- A = DE<sub>50</sub> do toxóide de referência;
- B = DE<sub>50</sub> da amostra;
- C = UI/ml do toxóide 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 às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide 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 facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprido o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**VACINA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÂNICA  
E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)**  
*Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis adsorbatum*

A vacina tríplice (DTP) 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 antidiftérica e antitetânica adsorvida uso 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 ressuspensas em solução fisiológica isotônica. Amostras das coletas individuais são avaliadas quanto a 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.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,7 a 7,3.

**Determinação de atividade imunogênica.** No mínimo 4 UI/dose.

**Presença de aglutinógeno.** Transferir 50 µl da amostra para três lâminas de vidro e adicionar 50 µl de soro monoespecífico 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.

**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<sup>6</sup> unidades opacimétricas, quando examinado por fotometria, utilizando filtro verde, ao comprimento de onda de 530 nm. Tal grau de opacidade corresponde aproximadamente a 10<sup>6</sup> 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:

$$\text{UOp/ml} = \frac{\text{volume final da amostra diluída} \times 10}{\text{volume inicial}}$$

**Deteção de toxina termolábil (toxina dermonecrótica).** A inoculação subcutânea da amostra na

zona nual de camundongos lactentes é o método mais sensível para detectar a toxina termolábil. A vacina pertussis não deve conter toxina termolábil biologicamente ativa.

**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.

**Toxicidade específica.** Diluir a amostra em solução fisiológica para concentração máxima correspondente a 20 UOp/ml. Utilizar dois grupos com, pelo menos, 10 camundongos albinos suíços suscetíveis de 14 g 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.

A vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis 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 Lf e 25 Lf, respectivamente, para os componentes diftérico e tetânico. Para o componente pertussis, a concentração de bactérias corresponde a 16 bilhões, relativas a 4 unidades internacionais protetoras. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, pH, toxicidade inespecífica, formaldeído residual, timerosal, alumínio, toxicidade específica e determinação de atividade imunogênica para cada componente.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

#### 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.** Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica uso infantil adsorvida*.

**Componente tetânico.** Cumpra a *Identificação* descrita 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.** A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (V.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

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Toxicidade específica**

*Componentes diftérico e tetânico:* injetar 5 doses individuais humanas, por via subcutânea, em cada uma de 5 cobaias albinas de 250 g a 350 g. Inocular 5 ml de solução fisiológica em cada uma de 2 cobaias albinas, de mesmo peso, como controle negativo. Os animais não podem apresentar sintomatologia de intoxicação diftérica ou tetânica e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver após 42 dias de observação. Caso o produto não cumpra com os requisitos, repetir o teste, utilizando o mesmo procedimento e critérios de aprovação do teste inicial. Uma segunda repetição será realizada se sobreviverem mais de 50% dos animais no teste inicial e 1ª reteste e nenhum dos animais mortos apresentarem sintomatologia de intoxicação diftérica ou tetânica. Utilizar o dobro do número de animais. O produto cumpre os requisitos de aprovação do teste. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

*Componente pertussis:* utilizar dois grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços suscetíveis de 14 g a 16 g. Em um dos grupos, inocular em cada animal 0,5 ml da amostra contendo meia dose individual humana, por via intraperitoneal. Para o segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solução fisiológica contendo as mesmas concentrações de agente conservante e adjuvante 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. Além do teste de ganho de peso em camundongos descrito, executar pelo menos um dos seguintes testes complementares para avaliação da toxicidade específica do componente pertussis: ensaio para a detecção de toxina termolábil (dermonecrótica); fator promotor da linfocitose (FPL) e determinação de endotoxina.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Toxicidade inespecífica (V.5.1.3).** 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.

**DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA**

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 à determinação de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*.

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 30 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico.** Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 60 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 60 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente pertussis.** A atividade imunogênica é determinada pela avaliação comparativa com a vacina de referência padronizada contra o padrão internacional para a vacina antipertussis. Utilizar camundongos albinos suíços suscetíveis de 12 g 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.

## 116-4 VACINA ANTIDIFITÉRICA, ANTITETÂNICA E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)

**Desafio:** reconstituir uma ou mais ampolas de um lote de *B. pertussis* com solução aquosa contendo peptona de caseína 1% (p/V) e NaCl 0,6% (p/V), 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 2º 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 soroaaglutinação 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 microrganismos 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 1 000 DL<sub>50</sub> (dose letal média) em 30 µl. 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 µl, a dose de desafio está entre 100 e 1 000 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/ml;

A = DE<sub>50</sub> da vacina pertussis de referência;

B = DE<sub>50</sub> da amostra;

C = UI/ml da vacina de referência.

No mínimo 4 UI/dose individual humana e no máximo 18 UI/dose individual humana. Se a atividade imunogênica determinada 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 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 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 uma 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 ensaio microbiológico (unidades formadoras de colônias). As colônias são rugosas, predominantemente espraçadas e não-pigmentadas.

#### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.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 que variam de zero a seis. No máximo grau cinco.

Grau	Estado de Agregação
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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**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 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, inguinais, 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 de mais que 1/3 dos animais morram ou percam 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.

#### ENSAIO MICROBIOLÓGICO

**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 entre 40 e 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  $2 \times 10^6$  e  $10 \times 10^6$  UFC/ml.

#### TERMOESTABILIDADE

Incubar cinco ampolas da vacina à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder ao *Ensaio microbiológico*. 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

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacina para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CONTRA HEPATITE B ADN RECOMBINANTE

### *Vaccinum hepatitis B ADN recombinatum*

A vacina contra hepatite B recombinante é uma suspensão de antígeno (HBsAg) purificado da superfície do vírus da hepatite B, adsorvido pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter conservante. Está, também, presente o gene S ou combinação dos genes S e pré-S2 ou dos genes S, pré-S2 e pré-S1. Tem o aspecto de suspensão opalescente que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

A vacina é produzida pela expressão do gene viral codificado para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em cepa recombinante de leveduras ou em cultura de células suscetíveis. O antígeno produzido cumpre os testes de esterilidade, retenção de plasmídeo e consistência antigênica. No caso de utilização de cultura de células de mamíferos, o antígeno produzido tem que demonstrar ausência de micoplasmas e vírus. Além disso, as células (célula hospedeira em combinação com o vetor de expressão do antígeno) utilizadas na produção são necessariamente procedentes de banco de células aprovado pela autoridade nacional de controle da qualidade.

O antígeno de superfície recombinante (HBsAg) é purificado por vários métodos físico-químicos e formulado em gel de hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio. Os controles citados a seguir são pré-requisitos para a formulação da vacina.

**ADN residual.** No mínimo 100 pg/dose individual humana.

**Proteínas.** Determinadas por método apropriado.

**Concentração antigênica.** Avaliada por método imunológico validado.

**Identificação.** Avaliada por método imunológico validado.

**Pureza.** Determinada por comparação com vacina de referência utilizando método adequado como cromatografia líquida ou SDS-PAGE. Apresenta, no mínimo, 95% de proteínas do antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

**Íons inorgânicos.** Os resíduos de íons inorgânicos, provenientes de sais utilizados no processo de produção, são determinados por métodos adequados.

**Esterilidade.** Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Soro animal.** Se é utilizado soro de origem animal nos processos de produção, o resíduo de soro não é superior a 1 µl/l de vacina.

**Outros componentes.** Proteínas, lipídeos, ácido nucléico e carboidratos também são determinados.

Antes do envase o produto é submetido a controles de adjuvante, conservante e esterilidade.

A vacina é envasada em recipientes adequados, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas à produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* ou ensaio de eletroforese podem ser utilizados para identificação do produto.

#### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,4.

**Determinação de volume** (V.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.

**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*.

**Pirôgenos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Preparar, no mínimo, três diluições da vacina e de uma vacina de referência em solução isotônica de cloreto de sódio, contendo o adjuvante de alumínio utilizado na vacina. Cada diluição é inoculada por via intraperitoneal, em pelo menos, 10 camundongos BALB/c de haplotipo H-2<sup>a</sup> ou H-2<sup>d</sup>. Um grupo de animais é inoculado somente com o diluente. Os animais utilizados devem ter o mesmo sexo. Após quatro a seis semanas da inoculação, anestésiar e sangrar todos os animais. Separar individualmente os soros e determinar a presença de anticorpos para o vírus da hepatite B por método imunoenzimático. Registrar o número de animais que demonstram soroconversão em cada diluição e calcular a DE<sub>50</sub>

(dose efetiva 50%), assim como a potência relativa por um método estatístico adequado. O ensaio é considerado válido se (a) a DE<sub>50</sub> encontrada estiver entre a menor e a maior concentração de vacina inoculada nos camundongos; (b) a análise estatística não demonstrar desvio de linearidade e paralelismo; (c) o limite de confiança da potência relativa estiver entre 30% e 300%.

O limite de confiança superior da potência relativa é, no mínimo, 1.

Métodos *in vitro* validados, tais como ensaio imunoenzimático e radio-imunoensaio, utilizando anticorpos monoclonais específicos para antígeno HBsAg, também podem ser utilizados.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO (CCL) FUENZALIDA-PALACIOS MODIFICADA

*Vaccinum rabiei ad usum humanum*

A vacina contra a raiva uso humano (CCL) Fuenzalida-Palacios modificada é apresentada sob a forma de suspensão opalescente, que contém 2% de tecido nervoso de camundongos lactentes inoculados, por via intracerebral, com cepa de vírus rábico fixo.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente de vírus que deve estar devidamente caracterizado. O lote de vírus semente não pode ter mais de cinco passagens realizadas a partir do lote semente original. Os lotes de vírus 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 cérebros de camundongos lactentes, isentos de agentes patogênicos e inoculados, no máximo, com 24 horas de vida, cujas mães tenham sido previamente mantidas em observação antes da parturição. A coleta dos cérebros é realizada até 96 horas após a inoculação e o concentrado viral da polpa cerebral é submetido aos controles para identificação viral, potência infectiva e esterilidade.

No processo de produção, é preparada suspensão intermediária de polpa cerebral de concentração conhecida e submetida à centrifugação mínima de 17 000 xg por 10 minutos. O sobrenadante obtido é testado quanto à identificação viral e potência infectiva. A inativação viral é realizada por método validado. Geralmente, emprega-se beta-propiolactona a 1:4 000 ou irradiação por ultravioleta e, após a inativação, a concentração final do produto é ajustada para 2% de tecido nervoso, podendo ser adicionados agentes conservantes. Antes do envase, o produto é submetido aos controles de esterilidade, verificação da inativação viral e pH.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada para a identificação do produto.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,8 a 7,4.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Fenol.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 150 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Nitrogênio protéico** (V.3.4.2). Cumpre o ensaio. A concentração de nitrogênio não pode ser superior à do padrão de proteínas.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1 500 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%. Ensaio aplicado quando o produto é apresentado liofilizado.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Verificação da inativação viral.** 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 de 21 a 28 dias de 11 a 14 g. Observar os animais inoculados por 21 dias. Durante o período de observação, os animais não podem apresentar sintomas neurológicos ou morte. Se algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder aos testes complementares de imunofluorescência e biológico. Caso o teste biológico seja positivo, proceder ao teste de identificação viral.

**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 identificada. 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 à coloração, circundando as impressões com substância que sirva para reter o conjugado durante o período de incubação. Pode ser empregado o 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 para 1/5 com suspensão a 20% de cérebro de camundongos não infectados (SCN). Diluir a outra alíquota da mesma forma, mas em suspensão a 20% de cérebro de camundongos infectados 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 salina tamponada fosfatada (PBS) 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 nessa mes-

ma 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 se observa, 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.

**Ensaio biológico:** triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V). Centrifugar a mistura à temperatura de 2 °C a 5 °C por 10 minutos a 1 000xg. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos de 11 g a 14 g, por via intracerebral, em volumes de 10 µl e 30 µl, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e, caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identidade para vírus rábico.

#### 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, 18 camundongos albinos suíços de 11 g a 14 g. Reservar 30 animais não-inoculados para o controle de título do vírus desafio. Fazer 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 de 5 a 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 em cada mistura. Os animais mor-

tos 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 compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
- A = DE<sub>50</sub> da vacina de referência;
- B = DE<sub>50</sub> da amostra;
- C = UI/ml da vacina de referência.

Quando se refere ao 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.

No mínimo 1 UI/dose individual humana

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO

### *Vaccinum rabiei ad usum humanum*

A vacina contra a raiva uso humano 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 à 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 1:4 000 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.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada para a identificação do produto.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Fenol.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 150 ppm.

É facultada, ao produtor, a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Nitrogênio protéico (V.3.4.2).** Cumpre o ensaio. A concentração de nitrogênio não pode ser superior à do padrão de proteínas.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1 500 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%. Ensaio aplicado quando o produto é apresentado liofilizado.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Verificação da inativação viral.** 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 de 21 a 28 dias de 11 g a 14 g. Observar os animais inoculados por 21 dias. Durante o período de observação, os animais não podem apresentar sintomas neurológicos ou morte. Se algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder aos testes complementares de imunofluorescência e biológico. Caso o teste biológico seja positivo, executar o teste de identificação viral.

**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 à 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-infectados (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 vidro cuja 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 salina tamponada fosfatada (PBS) 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 se observa, 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.

*Ensaio biológico:* triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V).

Centrifugar a mistura à temperatura de 2°C a 5°C por 10 minutos a 1 000 xg. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos de 11 g a 14 g, por via intracerebral, em volumes de 10 µl e 30 µl, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e, caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre com os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identificação para vírus rábico.

#### 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, 18 camundongos albinos suíços de 11 g a 14 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 de 5 a 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 compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$A1 = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

A1 = atividade imunogênica em UI/ml;

A = DE<sub>50</sub> da vacina de referência;

B =  $DE_{50}$  da amostra;  
C = UI/ml da vacina de referência.

No mínimo 2,5 UI/dose individual humana. Quando se refere o valor da atividade imunogênica (UI/ml), deve ser citado o número de  $DL_{50}$  real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a  $DL_{50}$  calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

#### TERMOESTABILIDADE

Incubar a amostra à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder à *Determinação da ativid-*

*de 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 DE VÍRUS INATIVADOS CONTRA POLIOMIELITE

### *Vaccinum poliomyelitidis inactivatum*

A vacina inativada contra poliomielite 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. 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 e concentração de vírus. A inativação de cada suspensão viral é realizada separadamente, por método apropriado. 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, 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

A. *Determinação da potência* pode ser utilizada para a identificação do produto.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Nitrogênio protéico** (V.3.4.2). No máximo 10 µg/dose.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 unidades de antígeno D por dose para os poliovírus tipo 1, 8 unidades para o tipo 2 e 32 unidades para o tipo 3.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA CAXUMBA

### *Vaccinum parotiditis vivum*

A vacina contra caxumba 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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 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 pelo método estimativo de Spearman & Karber. 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 *Determinação da potência*. 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 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 DE VÍRUS VIVOS CONTRA CAXUMBA, RUBÉOLA E SARAMPO

*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 °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 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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vaci-

na 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 anti-soro específico heterólogo, conforme o esquema seguinte:

vírus a titular	soro
Caxumba	anti-sarampo
Rubéola	anticaxumba
Sarampo	anticaxumba

Manter as misturas por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °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 °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 o método estimativo de Spearman & Karber. A potência de cada vírus 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 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<sub>50</sub> para cada tipo de vírus; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo, 0,5  $\log_{10}$  CCID<sub>50</sub> 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<sub>50</sub>/dose para o vírus da caxumba e  $10^{3.0}$  CCID<sub>50</sub>/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 à *Determinação da potência*. 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  $\log_{10}$   $CCID_{50}$ /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 da determinação da potência. Caso não cumpra os requisitos, repetir o teste e o título final é a média dos dois testes realizados.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA FEBRE AMARELA

### *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 microrganismos contaminantes), se origina o lote-semente secundário. Esse lote deve ser avaliado quanto à neurovirulência em macacos suscetíveis e não pode apresentar microrganismos 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 amare-

la, inibe a formação de unidades formadoras de "plaque" (UFP) em células suscetíveis conforme descrito em *Determinação de potência*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICO

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 inoculos 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 1 000 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 à *Determinação de potência*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias a 36 °C e analisar conforme descrito em *Determinação de potência*. A vacina não pode perder mais que 1 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

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA RUBÉOLA

### *Vaccinum rubellae vivum*

A vacina contra rubéola 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 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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir em intervalos de, no máximo, 1 log<sub>10</sub> 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 RK13 em suspensão e incubar à temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título da vacina pelo método estimativo de Spearman & Karber. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expresso em CCID<sub>50</sub> (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<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 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 é de, no mínimo, 10<sup>3,0</sup> CCID<sub>50</sub>/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 CCID<sub>50</sub>.

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação da potência*. Incubar amostra à temperatura de 37 °C por 7 dias e proceder conforme estabelecido na *Determinação da potência*. A vacina não pode perder mais que 1 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas. Além disso, não pode ter título inferior ao preconizado para aprovação da *Determinação da potência*. Caso não cumpra o requisito, repetir o teste e o título final é a média dos dois ensaios realizados.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA SARAMPO

### *Vaccinum morbillorum vivum*

A vacina contra o sarampo 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 °C por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de 36 °C por sete dias. Utilizar como controle 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 2%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder como descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 log<sub>10</sub> em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células Vero em suspensão. Incubar por 10 dias a 36 °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 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 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>; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 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 tem que ser, no mínimo, 10<sup>3,7</sup> CCID<sub>50</sub>/dose para a cepa Biken Cam e 10<sup>3,0</sup> CCID<sub>50</sub>/dose para as demais cepas. Caso não cumpra os requisitos, repetir a determinação e a potência da vacina 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  $CCID_{50}$ .

ratura. Também não pode apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à determinação da potência. Incubar uma amostra da vacina a 37 °C, por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a *Determinação da potência* do produto. A vacina não pode perder mais que 1  $\log_{10}$   $CCID_{50}$  em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de tempe-

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA ORAL CONTRA POLIOMIELITE TIPOS 1, 2, 3

### *Vaccinum poliomyelitidis perorale typus 1, 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 do envase, cada suspensão viral purificada é avaliada quanto à identificação, concentração viral, consistência da característica viral e neurovirulência em macacos suscetíveis.

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 35 °C durante 1 a 3 horas. 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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 máximo, 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 7 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título de cada sorotipo pelo método estimativo de Sperman & Karber.

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>5,8</sup> para o poliovírus tipo 1, 10<sup>4,8</sup> para o poliovírus tipo 2 e 10<sup>5,5</sup> para o

poliovírus tipo 3. 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 *Determinação da potência*. 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 *Determinação da potência*. 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

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## 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 microrganismos inativados, microrganismos atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigênicas. Os métodos empregados para preparação de vacinas dependem de cada tipo de produto e devem obedecer às 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 estreptomomicina 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 microrganismos 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 microrganismo da mesma espécie ou espécie antigenicamente relacionada.

### TOXÓIDES BACTERIANOS

Os toxóides 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 microrganismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxóides 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 estreptomomicina, 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 citopatógeno (ECP). Além disso, alíquotas do meio de cres-

cimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de microrganismos 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 variola, 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 microrganismos 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 6 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 microrganismos 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 ter-

ços 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 microrganismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiforme 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. Esses imunobiológicos podem possuir em sua formulação, microrganismos atenuados, microrganismos 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

*Método 1.* Por espectrometria de absorção no visível (V.2.14). 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 solução 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 da solução 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.

**Método II.** Por *espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). 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 padrão e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final concentração de 2 000 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-aminofenazona 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 ppm 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 2,5% (V/V). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2 000xg 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 µl/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. Reali-

zar, 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** (V.3.4.2). Cumpre o ensaio.

#### Timerosal

**Método I.** Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14). Transferir 0,5 ml da amostra para funil de separação, acrescentar 4,5 ml de água bidestilada e 5 ml de solução de ácido sulfúrico 0,5 M. Adicionar 15 ml de ditizona solução diluída e agitar por cinco minutos. Recolher a parte orgânica, lavá-la com 10 ml de solução de hidróxido de amônio 0,013 M e, em seguida, com 10 ml de solução de ácido acético a 15% (V/V), agitando ao final de cada lavagem. Filtrar a fase orgânica através de papel filtro, caso ocorra opalescência. Preparar curva de calibração diluindo em água bidestilada solução padrão de timerosal, contendo 200 ppm, para concentrações de 50, 100 e 150 ppm. Transferir 0,5 ml de cada concentração para três funis de separação individuais e proceder ao mesmo tratamento descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando 0,5 ml de água bidestilada no lugar da amostra. As absorvâncias da amostra e dos padrões são lidas no comprimento de onda de 480 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. As leituras dos padrões são utilizadas para construir a curva de calibração e a concentração de timerosal na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

**Método II.** Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). 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 1 000 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 cátodo 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 (V.2.20.1), também, pode ser utilizado.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste. A amostragem utilizada é de, no mínimo, 0,4Vn, onde "n" corresponde ao número total de ampolas ou frasco-ampolas do lote final. Não havendo presença de microrganismos ao final do teste, o mesmo é considerado satisfatório. Em caso de crescimento microbiano, o teste é repetido até duas vezes, utilizando para a 1ª repetição a mesma amostragem usada no teste inicial e para a 2ª repetição o dobro das amostras.

Interpretação dos resultados:

teste (0,4Vn)	1ª repetição (0,4Vn)	2ª repetição (0,8Vn)	resultado
-			satisfatório
+	-		satisfatório
+	+		insatisfatório*
+	+	-	satisfatório**
+	+	+	insatisfatório***

\* mesmo microrganismo isolado no ensaio e 1ª repetição

\*\* diferentes microrganismos isolados no ensaio e 1ª repetição

\*\*\* presença de qualquer microrganismo

**Pirogênicos.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Toxicidade inespecífica.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 de controle nacional.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de aluminon

**Preparação** – Misturar com agitação as soluções A e B. A mistura deve estar completamente límpida quando fria. Armazenar em frasco de polietileno, protegida da luz.

**Solução A:** dissolver 250 g de acetato de amônio em 500 ml de água bidestilada. Adicionar 40 ml de ácido acético glacial, 0,5 g de aluminon dissolvido em 50 ml de água bidestilada, 1 g de ácido benzóico dissolvido em 150 ml de 2-propanol e 225 ml de 2-propanol. Completar o volume para 1 000 ml com água bidestilada.

**Solução B:** dissolver 5 g de gelatina em 125 ml de água bidestilada quente e misturar com 250 ml de água bidestilada fria. Filtrar e completar a 500 ml com água bidestilada.

### Ditizona solução concentrada

**Preparação** – Dissolver 0,1 g de ditizona em 150 ml de tetracloreto de carbono, com agitação constante, por período de quadro a seis horas, protegendo da luz. Filtrar a solução em funil de separação e extrair a fase orgânica com porções de 50 ml de solução de hidróxido de amônio a 0,075 M. Repetir este procedimento até que a solução amoniacal deixe a fase orgânica com coloração amarelo-alaranjada. Misturar os extratos aquosos em funil de separação e extrair a fase orgânica com duas porções de 2 ml de tetracloreto de carbono, desprezando-as. Adicionar 200 ml de tetracloreto de

---

carbono à fase aquosa e acidificar com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Coletar a fase orgânica e armazenar em frasco âmbar, contendo 10 ml de água desionizada e 1 ml de ácido sulfúrico 0,5 M.

**Ditizona solução diluída**

*Preparação* – Diluir a solução concentrada de ditizona na proporção de 1:50 com tetracloreto de carbono.

**Reagente de Hantzach**

*Preparação* – Dissolver 150 g de acetato de amônio em 500 ml de água destilada contendo 3 ml de ácido acético e 2 ml de acetilacetona. Completar o volume para 1 000 ml e guardar a solução em frasco âmbar.

**XII.4 TAMPÕES**

**Tampão borato – pH 9,0**

*Preparação* – Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*.

*Solução A*: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

*Solução B*: dissolver 2 g de hidróxido de sódio e completar o volume para 500 ml.

**Tampão acetato**

*Preparação* – Dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 ml de água bidestilada e adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico 25% (p/V). Completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

**Tampão carbonato**

*Preparação* – Dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 ml de solução diluída de amônia (diluir 17,5 ml de hidróxido de amônia a 9,5%-10,5% com 32,5 ml de água bidestilada) e completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

**TEXTO QUE SUBSTITUI O PUBLICADO,  
ANTERIORMENTE, NA PARTE I**

## V. 4 MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA

### V.4.1 PREPARO DE MATERIAL VEGETAL PARA OBSERVAÇÃO E ESTUDOS HISTOLÓGICOS

#### V.4.1.1 AMOSTRAGEM QUALITATIVA

A identidade, pureza e qualidade de um material vegetal devem ser estabelecidas mediante detalhado exame visual, macroscópico e microscópico. Sempre que possível, o material vegetal deve ser comparado com matéria-prima autêntica, oriunda de amostra perfeitamente identificada na Farmacopéia. A amostra que não for semelhante em cor, consistência, odor e sabor deve ser descartada, por não apresentar os requisitos mínimos especificados nas monografias. A identificação macroscópica das drogas, quando inteiras, é baseada na forma, tamanho, cor, superfície, textura, fratura e aparência da superfície de fratura. Em consequência dessas observações serem subjetivas e existirem adulterantes muito parecidos, é necessário realizar, ao mesmo tempo, análises microscópica e físico-química da amostra. A inspeção microscópica é indispensável quando o material estiver rasurado ou em pó.

#### *Tamanho*

Medidas de comprimento, largura e espessura devem coincidir com aquelas citadas nas monografias. Frutos e sementes pequenos exigem uma amostra igual a 10 e posteriores cálculos da média e do desvio padrão.

#### *Cor*

Examinar a matéria-prima, antes de qualquer tratamento, à luz do dia ou sob lâmpadas de comprimento de onda similares aos da luz do dia. A cor da amostra deve ser comparada com o material de referência.

#### *Superfície, textura e fratura*

Examinar a matéria-prima antes de qualquer tratamento. Quando necessário, utilizar lente de 6 até 10 aumentos. Quando indicado na monografia, umedecer com água ou reagente especificado para observar características da superfície de fratura. Tocar o material para verificar se é macio ou duro, dobrar e partir o material para a obtenção de informações quanto à fragilidade e aparência da fratura, se é fibrosa, lisa, rugosa, granulada, entre outras.

#### *Odor*

Antes de verificar o odor do material, certificar-se de que não existe risco. Colocar uma pequena amostra na palma da mão ou em recipiente de vidro e inalar devagar e repetidamente. Se o odor for indistinto, pressionar parte do material entre os dedos e inalar novamente. Quando a monografia indicar material tóxico, colocar um pouco de material esmagado em água quente. Primeiramente, determinar a intensidade do odor: nenhum, fraco, distinto ou forte e, a seguir, a sensação causada pelo odor: aromático, frutoso, mofado ou rançoso. Quando possível, é importante a comparação do odor com substância definida, como, por exemplo, hortelã-pimenta deve ter odor similar ao mentol e cravo-da-índia, similar ao eugenol.

#### *Sabor*

Testar o sabor apenas quando exigido na monografia.

### V.4.1.2 PREPARAÇÃO DO MATERIAL PARA ANÁLISE MICROSCÓPICA

#### *Amolecimento do material*

Como normalmente os órgãos e tecidos vegetais empregados se apresentam secos, para serem observados ao microscópio, é conveniente primeiro amolecê-los mediante tratamento com água quente ou outro método indicado. O tempo necessário para o amolecimento de cada órgão vegetal varia de acordo com a sua textura. Tratando-se de órgão recém-colhido, apenas os de consistência mais firme necessitam de tal tratamento.

#### *Método de hidratação para materiais secos*

Colocar a amostra em solução de hidratação, preparada com 5 partes de água, 4 partes de etanol, uma parte de glicerina e 5 gotas de detergente comercial para cada 200 ml de solução, em estufa a 60 °C, no mínimo por 48 horas.

#### *Execução dos cortes*

Uma vez amolecidos, proceder à preparação dos cortes dos órgãos vegetais a serem observados. Os cortes podem ser realizados com o auxílio de objeto cortante como navalha, lâmina de barbear ou bisturi. Incluir a amostra em material adequado que permita fixar o fragmento, a fim de ser seccionado. Cortes melhores e mais precisos podem ser obtidos com o emprego de micrótomos. Há, basicamente, três tipos de micrótomos: os de congelamento, usados para os materiais mais frágeis; os rotativos, para cortes em série de material incluído em parafina; e os de guia, para aqueles materiais mais resistentes, como ramos, partes de caules e de raízes. Neste último caso, um método relativamente fácil de preparo do material a ser cortado consiste em sua inclusão em macrogol solúvel em água ou em historresina.

#### *Inclusão do material em parafina*

- Ferver a amostra (quando seca) para amolecer e retirar o ar;
- desidratar a amostra em série de álcool diluído em água: 50, 70, 80, 96% e, por último, em etanol absoluto (materiais lenhosos exigem maior espaço de tempo em cada uma das soluções hidroalcoólicas);
- transferir a amostra para mistura de etanol absoluto e xilol na proporção 3:1 (p/V) e, a seguir, para 1:1 e 1:3;

- transferir a amostra para xilol puro;
- transferir a amostra para xilol em parafina na proporção 1:1, mantendo-a em estufa;
- transferir a amostra para parafina aquecida, para que ocorra a infiltração, mantendo-a na estufa até que permaneça depositada no fundo do recipiente;
- emblocar e deixar esfriar em recipiente com água gelada;
- aparar o bloco para colocação no micrótomo;
- cortar o material e colocar em lâmina de vidro previamente untada com adesivo de Haupt ou Bissing;
- colocar as lâminas sobre placa aquecedora para distender os cortes;
- desparafinizar;
- aguardar, no mínimo, uma hora antes de corar.

#### *Inclusão do material em macrogol (polietilenoglicol – PEG 4 000 ou PEG 6 000)*

- Ferver a amostra, quando seca, para amolecer e retirar o ar;
- colocar a amostra em béquer, contendo macrogol a 20%;
- marcar o béquer, a partir da superfície do líquido, dividindo-o em 5 partes aproximadamente iguais;
- deixar o material em estufa a 65 °C por 3 a 4 dias;
- quando a solução evaporar até 1/5 de seu volume inicial, transferir a amostra para macrogol puro e derretido onde deve permanecer durante 12 a 25 horas, em estufa a 65 °C;
- retirar da estufa, emblocar e deixar esfriar à temperatura ambiente;
- aparar os blocos para colocação no micrótomo;
- cortar o material a seco;
- lavar os cortes com água e corar.

#### *Inclusão em historresina*

Existem diferentes marcas de historresina no mercado, comercializadas em kits, sendo a metodologia para emblocamento característica de cada fabricante. Obedecer ao manual de instruções. Todas contêm três elementos principais: uma resina, um agente endurecedor e um agente acelerador ou catalisador. A mistura e temperatura devem seguir as especifica-

ções, para que haja completa interação, obtendo-se como produto final um polímero espacial tridimensional. Os materiais vegetais devem ser previamente fixados e desidratados. Sugere-se que as secções a serem emblocadas sejam imersas na resina durante uma noite, para que haja completa infiltração. Só após, substituir a resina de infiltração pela mistura de nova porção de resina, agente endurecedor e agente acelerador. A resina de infiltração pode ser reutilizada por duas a quatro vezes, devendo então ser descartada. Os cortes são colocados sobre as lâminas sem adesivo. Corar.

#### *Métodos de coloração*

Os métodos de coloração podem compreender a aplicação de um só corante (coloração simples) ou de dois ou três corantes diferentes (coloração composta).

*Coloração simples – alguns corantes que podem ser usados:*

- solução de safranina a 1% em etanol: coloração de cutina, lignina e suberina;
- solução de Fast Green a 0,5% em etanol: coloração de celulose;
- Azul de Astra a 1% em etanol: coloração de compostos pécnicos de lamela média e parede;
- solução de floroglucina a 1% em etanol: coloração de lignina.

*Coloração composta – algumas misturas de corantes que podem ser usadas:*

- Safranina – Azul de Astra: colore a lignina de vermelho e a celulose de azul mediante o seguinte procedimento:
- colocar em safranina aquosa a 1% por 5 a 25 minutos;
- lavar duas vezes com água destilada;
- colocar em Azul de Astra por 10 a 25 minutos;
- lavar duas vezes com água destilada;
- passar por bateria de etanol a 50%, 70%, 90%, 96%, e etanol absoluto (2 vezes), xilol;
- montar em lâminas com bálsamo do Canadá ou resina sintética;
- safranina - Fast Green: colore a lignina de vermelho e a celulose de verde, utilizando-se o seguinte procedimento:
- não desparafinizar as lâminas;
- colocar em safranina aquosa a 1% por 10 a 20 minutos (ou mais);
- lavar em água corrente;

- colocar em água destilada por 1 minuto;
- escorrer a água da lâmina;
- colocar em Fast Green a 0,5% em etanol por 10 a 40 minutos;
- lavar em água corrente;
- colocar em água destilada por 1 minuto;
- repetir a operação;
- escorrer a água da lâmina;
- secar em placa aquecedora por 30 minutos;
- remover a parafina com xilol em duas trocas de 5 minutos;
- montar em lâminas com Bálsamo do Canadá ou resina sintética.

#### *Preparo e montagem das lâminas*

Os cortes histológicos são montados, entre lâmina e lamínula, em água, glicerol, hidróxido de potássio a 30%, hidrato de cloral a 50%, ou outro líquido qualquer que permita a observação. O glicerol é mais usado nos estudos microquímicos de mucilagens, goma, inulina e aleurona. O hidróxido de potássio é agente diafanizador, tendo ação sobre proteínas, amido, gordura, resinas e matérias corantes. O hidrato de cloral também é agente diafanizador e, embora de ação mais lenta que os hidróxidos alcalinos, tem a vantagem de não dissolver o oxalato de cálcio.

Dependendo da finalidade a que se destina, podem-se montar os cortes em lâminas para observação imediata ou em lâminas ditas permanentes.

Nas preparações para observação imediata, depois de selecionados e corados, montam-se os cortes em meio adequado, tomando-se o cuidado de evitar a formação de bolhas de ar. Se o exame promete ser mais prolongado, recomenda-se revestir os bordos da lamínula de um luto, que pode ser esmalte de unhas, Bálsamo do Canadá ou solução alcoólica de goma-laca, para evitar a evaporação do meio de montagem, todos eles aplicáveis com o auxílio de pincel macio e pequeno.

Nas preparações permanentes, depois de selecionados e corados, os cortes devem ser montados entre lâmina e lamínula, com resina sintética, Bálsamo do Canadá ou outro meio conveniente. Deve-se manter a montagem comprimida por meio da aplicação de pequenos pesos sobre a lamínula, em posição perfeitamente horizontal e sobre papel de filtro, com a finalidade de evitar possíveis extravasamentos do meio de montagem.

#### *Maceração dos tecidos*

Secções de caules, raízes, cascas ou outras partes vegetais nem sempre dão idéia precisa da natu-

reza real de suas células. O mesmo acontece com matéria-prima comercializada, quando rasurada ou em pó. Para se revelar algumas particularidades, como, por exemplo, espessamentos e pontoações, deve-se empregar um dos métodos indicados para a dissociação de tecidos. Nesses métodos, a estrutura a ser estudada é tratada com substâncias químicas capazes de dissolver a lamela média e, desta forma, permitir a separação das células.

#### Método de dissociação de tecidos

- Cortar o material em pequenos fragmentos ou em fatias com cerca de 300 µm de espessura e colocar em água;
- retirar todo o ar do material, fervendo e resfriando rapidamente;
- macerar o material em solução de Jeffrey. O tempo de maceração varia com a natureza do material. Geralmente as células começam a separar-se em cerca de 24 horas. Se necessário, pode ser usado bastão de vidro de ponta arredondada para amassar muito levemente o material. Havendo dificuldade na separação das células, renovar a solução maceradora;
- lavar muito bem o material com água de torneira, para remover os ácidos. Verter a mistura com o tecido macerado para um funil contendo papel de filtro;
- fechar a abertura inferior do funil e cobrir o macerado com solução aquosa de safranina a 1%, durante tempo suficiente para boa coloração do material (de 15 minutos a 6 horas);
- abrir a ponta do funil e lavar novamente com água, até retirar o excesso de corante;
- desidratar pela adição de soluções de etanol a 50%, 70%, 90% e etanol absoluto;
- retirar com pinça o macerado do papel de filtro e colocar em xilol;
- montar entre lâmina e lamínula, com resina sintética ou Bálsamo do Canadá;
- manter a lâmina em posição horizontal, porém não utilizar peso sobre a lamínula, pois as células maceradas são muito frágeis.

#### Observação da epiderme foliar e índice estomático

##### 1 - Separação da epiderme com solução de Jeffrey.

- Para obter epiderme foliar, seccionar pequenos pedaços de folha e colocá-los em solução de Jeffrey diluída em água destilada a 50%, tampar o recipiente e deixar de 12 a 48 horas, de acordo com a textura da folha (a solução atacará o mesofilo, deixando a epiderme isolada);

- quando o mesofilo estiver destruído, lavar as amostras várias vezes com água destilada;
- colocar uma amostra sobre lâmina, seccionar entre as epidermes e colocar as duas partes de forma que as faces externas estejam voltadas para cima;
- corar o material sobre a lâmina com solução etanólica de safranina a 1% (p/V);
- preparar a lâmina com gelatina glicerínada e lutar.

##### II - Separação da epiderme com hidrato de cloral

- Usar fragmentos de folhas de cerca de 0,5 cm de largura por 0,5 cm de comprimento;
- colocar os fragmentos em um tubo de ensaio, adicionando 5 ml de hidrato de cloral, aquecer em banho-maria por cerca de 15 minutos ou até que os fragmentos fiquem transparentes;
- transferir os fragmentos para uma lâmina, cuidando para que a face abaxial fique disposta para cima;
- adicionar uma gota de hidrato de cloral e uma gota de etanol glicerínado e lamínula para impedir a desidratação. Lutar.

#### Determinação do índice de estômatos

Determinar o índice de estômatos, quando indicado na monografia, conforme metodologia abaixo:

- examinar ao microscópio em aumento de 400 X, equipado com câmara clara;
- marcar em papel de desenho uma cruz para cada célula epidérmica e um círculo para cada estômato;
- calcular o índice estomático utilizando a fórmula:

$$IE = \frac{S \times 100}{E + S}$$

Em que

IE = índice estomático;

S = corresponde ao número de estômatos em uma área determinada;

E = corresponde ao número de células epidérmicas, incluindo tricomas, quando presentes, na mesma área.

- Para cada amostra de folha, realizar pelo menos 10 contagens em áreas diferentes para calcular o índice estomático médio.

#### Reações histoquímicas

As reações podem ser feitas com material fresco seccionado ou material cortado em micrótomo e incluído em parafina ou macrogol, adicionando-se uma

gota dos reativos sobre uma lâmina com uma secção da amostra.

- *Amido*: adicionar uma gota de Reativo de Lugol SR – o amido adquire coloração azul ou azul-violeta.
- *Carbonato de cálcio*: adicionar ácido acético 6% (p/V) ou ácido clorídrico 7% (p/V) – cristais ou depósitos de carbonato de cálcio se dissolvem lentamente com produção de efervescência.
- *Hidroxiatraquinonas*: adicionar uma gota de hidróxido de potássio a 5% (p/V) – as células que contêm 1,8-diidroxiatraquinonas coram de vermelho.
- *Inulina*: adicionar 1 gota de 1-naftol e ácido sulfúrico – esferocristais de inulina coram de roxo-avermelhado e dissolvem.
- *Lignina*: adicionar uma gota de floroglucina SR, aquecer rapidamente a lâmina, adicionar, então, uma gota de ácido clorídrico 25% (p/V) – a lignina cora de vermelho.
- *Lipídios*: adicionar Sudan III ou IV por 10 minutos, lavar rapidamente com etanol 70% – lipídios, cutina e suberina coram-se de laranja-avermelhado.
- *Mucilagens*: adicionar 1 gota de tinta nanquim sobre amostra seca – a mucilagem aparece como fragmentos esféricos dilatados e transparentes sobre um fundo negro. A caracterização também pode ser realizada pela adição de 1 gota de tionina SR à amostra seca, deixando repousar por quinze minutos, seguida de lavagem em etanol 20%. A mucilagem toma-se violeta-avermelhada (lignina e celulose coram-se de azul ou azul-violeta).
- *Oxalato de cálcio*: cristais de oxalato de cálcio são insolúveis em ácido acético 6% (p/V) e

solúveis em ácido clorídrico 7% (p/V), sem produzir efervescência.

- *Proteínas*: adicionar ninidrina a 0,5% (p/V) em etanol absoluto, e manter a 37 °C por 24 horas. Lavar em etanol absoluto e em água destilada, adicionar Reagente de Schiff SR e deixar em contato por 10 a 30 minutos. Lavar em água e adicionar bissulfito de sódio a 2% (p/V), deixar em contato por 1 a 2 minutos. Lavar em água corrente por 10 a 20 minutos, desidratar e montar a lâmina – as proteínas coram de vermelho púrpura. Realizar este procedimento somente com material fresco.
- *Saponinas*: adicionar uma gota de ácido sulfúrico – ocorre uma seqüência de cor amarela, seguida de cor vermelha e, finalmente, cor violeta ou azul-esverdeada.
- *Taninos*: adicionar solução a 10% (p/V) de cloreto férrico e uma pequena quantidade de carbonato de sódio, deixar em contato por 2 a 3 minutos, lavar com água destilada – os taninos coram-se de azul-esverdeado.

#### *Análise do pó (identificação de matéria-prima comercializada em pó)*

- Colocar 1 ou 2 gotas de água, ou glicerol-etanol (1:1) ou hidrato de cloral em uma lâmina;
- Acrescentar um pouco do pó e misturar com uma agulha histológica;
- Cobrir com lamínula e observar ao microscópio;
- Outros fluidos podem ser usados com a mesma técnica;
- Corantes ou reações histoquímicas podem ser utilizados.

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### **Solução de Jeffrey**

*Preparação* – Misturar partes iguais de ácido nítrico a 10% e ácido crômico a 10%.

### **Gelatina Glicerínada**

*Preparação* – Dissolver 1 g de gelatina em 100 ml de água aquecida a 30 °C, no máximo; depois de dissolvida toda a gelatina, acrescentar 1 ml de solução de salicilato de sódio a 2% (p/V) e 15 ml de glicerina; agitar bem e filtrar a mistura aquecida em lâmina de vidro.

### **Etanol Glicerínado**

*Preparação* – Misturar 20ml de glicerina a 80ml de etanol 70%.

### **Reativo de Lugol SR**

*Preparação* – Dissolver 1 g de iodeto de potássio em 100 ml de água acrescentar a seguir 1 g de iodo; agitar, deixar em repouso por algumas horas e filtrar em lâmina de vidro; conservar em frasco âmbar.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Floroglucina SR**

*Preparação* – Dissolver 1 g de floroglucinol em etanol 96%, completando até 100 ml.

**Sudan III**

*Preparação* – Dissolver 0,5 g de Sudam III em 100 ml de etanol 80%, aquecido a 60 °C, esfriar e filtrar.

**Sudan IV**

*Preparação* – Dissolver 2 g de Sudam IV em 100 ml de etanol 92%, aquecido a 60 °C, esfriar, filtrar e adicionar 5 ml de glicrina.

**Tionina SR**

*Preparação* – Adicionar 1 g de tionina a 2,5 g de fenol e completar o volume de 100 ml com água.

**Reagente de Schiff**

*Preparação* – Dissolver 1 g de fucsina básica e 1,8 g de metabissulfito de sódio em 100 ml de ácido clorídrico a 0,15 M; agitar a solução a intervalos, até que fique clara a amarela ou marrom-clara; adicionar 500 mg de carvão recém-ativado; agitar por 1 a 2 minutos e filtrar, lavando o resíduo com água para restaurar o volume de 100 ml original.

## V.4.2 MÉTODOS DE ANÁLISE DE DROGAS VEGETAIS

## V.4.2.1 AMOSTRAGEM

Os procedimentos de amostragem especificados levam em consideração três aspectos: (a) número de embalagens que contêm a droga; (b) grau de divisão da droga e (c) quantidade de droga disponível.

*Número de embalagens*

Examinar a integridade dos recipientes de embalagem e a natureza da droga neles contida. Havendo homogeneidade, recolher amostras segundo o esquema abaixo:

<i>Nº de embalagens</i>	<i>Nº de embalagens a serem amostradas</i>
1 a 10	1 a 3
10 a 25	3 a 5
25 a 50	4 a 6
50 a 75	6 a 8
75 a 100	8 a 10
Mais de 100	5% do total de embalagens (10, no mínimo)

*Grau de divisão e quantidade de droga*

Consistindo a droga de componentes de dimensões inferiores a 1 cm ou quando ela se constituir de material finamente fragmentado ou pulverizado, empregar aparelho de amostragem (tubo provido de dispositivo de fechamento na base). Recolher amostras de cima para baixo e de baixo para cima (direção vertical) e lateralmente (direção vertical), perfazendo amostra de, no mínimo, 250 g para até 100 kg de droga. Havendo mais de 100 kg a amostrar, proceder

à amostragem seguida de seleção por quartearamento, gerando amostra de 250 g no final do processo.

Para drogas com dimensões superiores a 1 cm, proceder à amostragem manual. Combinar as amostras retiradas de cada embalagem aberta, tomando a precaução de não aumentar seu grau de fragmentação durante a manipulação. Para quantidades de droga até 100 kg, a amostra deve constituir-se de, no mínimo, 500 g. Havendo mais de 100 kg de droga a amostrar, proceder à amostragem seguida de seleção por quartearamento, gerando amostra de 500 g no final do processo.

Em ambos os casos – drogas com dimensões inferiores ou superiores a 1 cm – é permissível amostrar quantidades inferiores às especificadas acima desde que a quantidade total de droga disponível seja inferior a 10 kg. Todavia, a amostra final não deverá ser inferior a 125 g.

*Quartearamento*

Distribuir a droga sobre área quadrada, dividida em quatro partes iguais. Com a mão, distribuir a droga sobre a área de modo homogêneo e rejeitar as porções contidas em dois quadrados opostos, em uma das diagonais do quadrado. Juntar as duas porções restantes e repetir o processo, se necessário. Havendo diferença acentuada em dimensões de fragmentos, executar separação manual e anotar as porcentagens aproximadas dos componentes de diferentes graus de divisão encontrados na amostra.

## V.4.2.2 DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA ESTRANHA

Matéria estranha à droga é classificada em três tipos fundamentais: (a) partes do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, excetuados aqueles incluídos na definição e descrição da droga, acima do limite de tolerância especificado na monografia; (b) quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na definição e descrição da droga, em sua respectiva monografia, e (c) impurezas de natureza mineral ou orgânica, não-inerentes à droga.

*Procedimento*

Determinar a quantidade de amostra a ser submetida ao ensaio com base na seguinte tabela:

---

Raízes, rizomas, cascas, planta inteira e partes aéreas	500 g
Folhas, inflorescências, sementes e frutos	250 g
Materiais particulados ou fracionados (de peso médio inferior a 0,5 g por componente)	50 g
Pós	25 g

---

Colher, por quarteamento, a quantidade de tomada de ensaio especificada, a partir da amostra obtida segundo o procedimento descrito anteriormente e espalhá-la em camada fina sobre a superfície plana. Separar manualmente os materiais estranhos à droga, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lente de aumento (5 a 10 vezes). Pesá-lo material separado e determinar sua porcentagem com base no peso da tomada de ensaio.

## V.4.2.3 DETERMINAÇÃO DE ÁGUA EM DROGAS VEGETAIS

Três métodos são empregados: gravimétrico (dessecação), azeotrópico (destilação de tolueno) e volumétrico (Karl Fischer). O primeiro, tecnicamente mais simples e rápido, não é aplicável quando a droga contém substâncias voláteis além de água. Os demais requerem equipamentos especiais e compreendem técnicas mais complexas.

*Preparo da amostra*

Reduzir – por corte, granulção ou fragmentação – drogas não pulverizadas ou trituradas de forma a limitar a dimensão de seus componentes a, no máximo, 3 mm de espessura. Sementes e frutos, mesmo de dimensões inferiores a 3 mm, devem ser quebrados. Evitar moinhos de alta velocidade ou outros procedimentos que acarretem perda de umidade da amostra.

*Método gravimétrico*

Transferir cerca de 2 g a 5 g, ou o especificado na monografia, exatamente pesados, de amostra preparada conforme instruções anteriores, para pesa-filtro e tarado, previamente dessecado nas mesmas condições a serem adotados para a amostra durante

30 minutos. Dessecar a amostra utilizando o seguinte procedimento:

Colocar o pesa-filtro na estufa, retirar a tampa deixando-a também na estufa. Dessecar a amostra a 100 °C-105 °C durante 5 horas. Resfriar à temperatura ambiente em dessecador. Pesar. Repetir a operação. O ensaio é dado por concluído quando duas pesagens sucessivas não diferirem entre si por mais de 5 mg. Calcular a porcentagem de água em relação à droga seca ao ar, utilizando a equação

$$\frac{P_u - P_s}{P_a} \times 100$$

Em que

$P_a$  = peso da amostra;

$P_u$  = peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecação;

$P_s$  = peso do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecação.

*Métodos azeotrópico e volumétrico*

Proceder conforme descrito em *Determinação de água* (V.2.20), empregando amostra de droga vegetal conforme descrito em V.4.1.

**V.4.2.4 DETERMINAÇÃO DE CINZAS TOTAIS**

As cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e de materiais estranhos e cinzas não-fisiológicas.

*Procedimento*

Pesar exatamente cerca de 3 g, ou a quantidade especificada na monografia, da droga pulverizada, transferir para cadinho (de silício ou platina) previamente calcinado, resfriado e pesado. Após distribuir a amostra uniformemente no cadinho, incinerá-la

aumentando gradativamente a temperatura, não ultrapassando 450 °C, até que todo o carvão seja eliminado. Resfriar em dessecador e pesar. Nos casos em que o carvão não puder ser eliminado totalmente, resfriar o cadinho e umedecer o resíduo com cerca de 2 ml de água ou solução saturada de amônio. Evaporar até secura, em banho-maria e, a seguir, sobre chapa quente, e incinerar até peso constante, não excedendo 450 °C. Calcular a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar.

**V.4.2.5 DETERMINAÇÃO DE CINZAS INSOLÚVEIS EM ÁCIDO**

Cinzas insolúveis em ácido compreendem o resíduo obtido na fervura de cinzas totais ou sulfatadas com ácido clorídrico diluído, após filtração, lavagem e incineração. O método destina-se à determinação de sílica e constituintes silicosos da droga.

**PROCEDIMENTO**

Ferver o resíduo obtido na determinação de cinzas totais ou sulfatadas durante 5 minutos com 25 ml de

ácido clorídrico 7% (p/V) em cadinho coberto com vidro de relógio. Lavar o vidro de relógio com 5 ml de água quente, juntando esta água ao cadinho. Recolher o resíduo insolúvel em ácido sobre papel de filtro isento de cinza, lavando-o com água quente até que o filtrado se mostre neutro. Transferir o papel de filtro contendo o resíduo para o cadinho original, secar sobre chapa quente e incinerar a cerca de 500 °C até peso constante. Calcular a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido em relação à droga.

V.4.2.6 DETERMINAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS EM DROGAS VEGETAIS

O teor de óleos essenciais em drogas vegetais é determinado pelo processo de destilação por arraste de vapor, com auxílio de equipamento descrito abaixo.

O equipamento (Figura), confeccionado em vidro resistente, de qualidade apropriada, compreende:

1) balão de fundo redondo, de 500 ml a 1 000 ml de capacidade, de colo curto, provido de uma junta 24/40, fêmea;

2) condensador, adaptável ao balão por meio de uma junta esmerilhada 24/40, macho, construído em peça única de vidro, compreendendo as partes descritas a seguir, com as respectivas medidas;

2.1 tubo vertical (AC) de 210 a 260 mm de comprimento e 13-15 mm de diâmetro interno;

2.2 tubo dobrado, com segmentos (CD) e (DE) medindo 145-155 mm de comprimento cada e diâmetro interno de 7-8 mm;

2.3 condensador de bolas, tipo Allihn (FG), de 145-155 mm de comprimento e diâmetro interno de 15 mm nas bolas e 8-10 mm nos estreitamentos;

2.4 rolha (junta esmerilhada 14/20) (K') que obtura uma saída lateral (K) provida de junta esmerilhada 14/20 fêmea, na extremidade;

2.5 tubo (GH) de 30-40 de comprimento e 7-8 mm de diâmetro interno, formando as partes (HK) ângulo (GHK) de 30° a 40°;

2.6 alargamento em forma de pêra (J) de 5 ml de capacidade;

2.7 tubo (JL) provido de escala graduada de 110-120 mm, de 3 ml de capacidade e subdividida em vigésimos de mililitro;

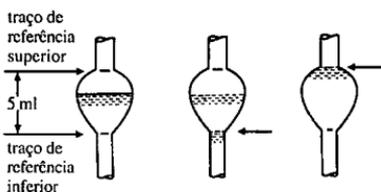
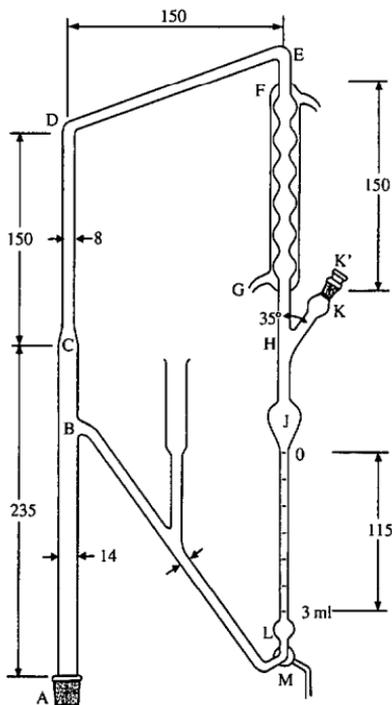
2.8 alargamento em forma de bola (L) de aproximadamente 2 ml de capacidade;

2.9 torneira de 3 vias e

2.10 tubo de conexão (BM) de 7-8 mm de diâmetro, provido de tubo de segurança. O ponto de inserção (B) encontra-se a 20-25 mm acima da parte mais alta da escala graduada.

3) fonte de calor que pode ser aquecedor elétrico ou bico de gás dotado de regulagem fina da chama;

4) suporte vertical adequado.



Antes da utilização, o aparelho deve ser limpo por lavagens repetidas e sucessivas com acetona, água, mistura sulfocrômica e, novamente, água. Depois de seco, deve ser montado em local protegido de correntes de ar. A escala graduada deve ser aferida e, se necessário, estabelecer fator de correção para cada aparelho.

**Procedimento**

Introduzir no balão o volume do líquido indicado na monografia e fragmentos de porcelana porosa ou

contas de vidro para regularizar a ebulição. Adaptar o condensador ao balão. Retirar a rolha esmerilhada (K') e, pela abertura (K), introduzir a água até que esta comece a escorrer em (B). Com auxílio de pipeta volumétrica, introduzir xilol, na quantidade prescrita, apoiando-se a ponta da pipeta no fundo da saída lateral (K). Aquecer o líquido no interior do balão até o início da ebulição e destilar na razão de 2 a 3 ml por minuto, ou conforme prescrito na monografia.

Para determinar a velocidade da destilação, escoar a água com auxílio de torneira de três vias, até que o menisco esteja no nível do traço de referência inferior (Figura). Fechar a torneira e cronometrar o tempo necessário para encher o volume compreendido entre

os traços de referência inferior e superior (3 ml). Abrir a torneira e continuar a destilação por 30 minutos. Desligar o aquecimento, deixar esfriar por 10 minutos e fazer a leitura do volume de xilol no tubo graduado.

Introduzir no balão a quantidade de droga prescrita na monografia e destilar por arraste de vapor, como descrito acima, pelo tempo e na velocidade indicada na monografia. Terminada a operação, deixar esfriar por 10 minutos e ler o volume do óleo essencial recolhido no tubo graduado. Subtrair da leitura o volume do xilol determinado anteriormente. A diferença representa a quantidade de óleo essencial contida na amostra. Calcular o resultado em mililitros de óleo essencial por 100 g da droga.

## V.4.2.7 DETERMINAÇÃO DE ÓLEOS FIXOS

A determinação de óleos fixos baseia-se na sua extração por solvente que, depois de evaporado, deixa como resíduo o óleo cuja quantidade é determinada por pesagem.

Caso a amostra contenha teor elevado de componentes hidrossolúveis (carboidratos, uréia, ácido láctico, entre outros), cabe pré-tratamento da amostra a fim de evitar interferência na determinação de matérias graxas. Para tanto, transferir a tomada de ensaio para funil contendo papel de filtro, lavar com água e secar o resíduo em estufa a 105 °C durante 2 horas.

Empregar o aparelho de Soxhlet (Figura). O equipamento, confeccionado em vidro resistente, de

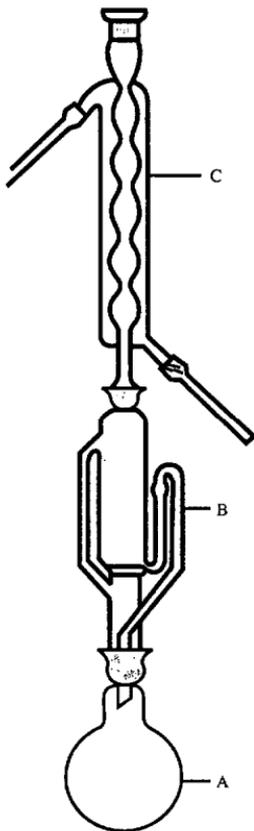
qualidade apropriada, compreende balão de fundo redondo (A), com 500 ml a 1000 ml de capacidade, conectado ao extrator Soxhlet (B) e condensador de refluxo (C).

Antes da utilização, o aparelho deve ser limpo por lavagens repetidas e sucessivas com acetona, água, mistura sulfocrômica e, novamente, água. Depois de seco, deve ser montado em local protegido de correntes de ar.

*Procedimento*

Transferir cerca de 10 g, exatamente pesados, de droga seca, obtida na determinação da perda por dessecação (V.2.9) para cartucho de celulose e colocá-lo em aparelho extrator de Soxhlet (B), cobrindo-o com algodão desengordurado. Pesar o balão (A) limpo e seco (contendo fragmentos de porcelana ou contas de vidro) e montá-lo no aparelho sobre banho-maria, tomando a precaução de assegurar vedação na junta esmerilhada do balão (recomenda-se operação em capela). Transferir para o extrator éter de petróleo em quantidade suficiente para realizar três sifonagens e encaixar o condensador de refluxo (C). Proceder à extração sob aquecimento suficiente para manter o solvente em ebulição moderada durante 4 horas.

Concluída a extração, aguardar esfriamento, transferir o conteúdo do cartucho para almofariz de porcelana e juntar quantidade aproximadamente igual de areia lavada e seca. Pulverizar a droga e transferi-la novamente, no interior do cartucho, para o extrator. Reiniciar e manter a extração nas condições acima, por período adicional de 2 horas. Desligar o balão do aparelho e evaporar o solvente (de preferência por destilação sob corrente de dióxido de carbono). Transferir o balão para estufa a 105 °C, resfriar e pesar. Repetir a operação até peso constante e calcular a porcentagem de óleos fixos na droga com base na diferença entre a massa da tomada de ensaio e a do resíduo.



## V.4.2.9 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA

Pesar exatamente 1 g do material vegetal pulverizado (V.2.11–180  $\mu\text{m}$ ) e transferir para um erlenmeyer contendo 50 ml de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 30 minutos. Resfriar, filtrar para um balão volumétrico de 100 ml. Repetir a extração do mesmo material utilizando porções sucessivas de 10 ml de água fervente até completar o volume de 100 ml.

Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 cm de diâmetro x 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1, 2, 3, até 10 ml e ajustar o volume do líquido em cada tubo a 10 ml com água. Tampar os tubos e agitá-los com movimentos verticais por 15 segundos, com 2 agitações por segundo. Deixar em repouso por 15 minutos e medir a altura da espuma.

- 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 for 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (**a**) é o índice observado. Se esse tubo for o primeiro ou segundo na série, é necessário fazer uma diluição intermediária, pelo mesmo método descrito anteriormente, para obter um resultado mais preciso.
- Se a altura da espuma for maior do que 1 cm em todos os tubos, o índice de espuma é maior do que 1000. Nesse caso, a determinação precisa ser feita com uma nova série de diluições do decocto para se obter um resultado preciso.

O índice de espuma é calculado, utilizando-se a equação

$$IE = \frac{1000}{a}$$

Em que

IE = índice de espuma;

a = volume (ml) do decocto usado para preparação da diluição no tubo onde a espuma foi observada.

**V.4.2.10 DETERMINAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS EXTRAÍVEIS POR ÁLCOOL  
(EXTRATO ALCOÓLICO)**

Pesar exatamente cerca de 2 g da droga e transferir a amostra para cartucho do extrator de Soxhlet, previamente tarado e seco. Introduzir no balão do extrator 200 mg de hidróxido de sódio e etanol absoluto em quantidade suficiente. Extrair por 5 horas, retirar o cartucho com o resíduo e secá-lo em

estufa a 105 °C por 30 minutos. Pesar o resíduo seco e calcular o teor de substâncias extraíveis por etanol por diferença entre o peso da amostra e o peso do resíduo seco. Referir o resultado ao peso da droga seca (*Determinação de água em drogas vegetais* – V.4.2.3).

## V.4.2.11 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE AMARGOR

As propriedades amargas dos materiais vegetais são determinadas pela comparação da concentração limiar de amargor de um extrato com a de uma solução diluída de cloridrato de quinina. O valor do índice de amargor é expresso em termos de unidades, equivalentes a uma solução diluída, 1:2000 (p/V) de cloridrato de quinina.

Para a extração dos materiais vegetais e para a lavagem da boca depois de cada gustação, deve ser usada água potável como veículo. A dureza da água raramente tem influência significativa sobre o amargor.

A sensibilidade ao amargor pode variar de indivíduo para indivíduo ou, mesmo para um indivíduo em situações diferentes (fadiga, fumo, ingestão de alimentos). Portanto, a determinação da concentração limiar de amargor do material a ser testado com cloridrato de quinina deve ser feita pela mesma pessoa, dentro de um curto espaço de tempo. A sensação de amargor não é percebida por toda a superfície da língua, mas é restrita às partes superior e laterais da base da língua. A pessoa que fará o teste, precisa de treinamento para determinar a concentração limiar da solução. Primeiramente, é feita a determinação da

concentração limiar do cloridrato de quinina e, em seguida, a do material a ser testado. Uma pessoa que não percebe a sensação amarga quando prova uma solução contendo 0,058 mg de cloridrato de quinina em 10 ml, não é indicada para esta determinação.

A preparação da solução-estoque de material vegetal a ser testado (ST) deve ser especificada na monografia correspondente. Em séries únicas de teste, a determinação sempre inicia com a menor concentração (a menos que outra ordem seja especificada na monografia) para manter a sensibilidade dos botões gustativos.

*Procedimento***Preparo das soluções:**

- Soluções estoque e diluída de cloridrato de quinina: dissolver 0,1 g de cloridrato de quinina em quantidade suficiente de água potável para completar 100 ml. Diluir 5 ml desta solução para 500 ml com água potável. Esta solução padrão de cloridrato de quinina (SQ) contém 0,01 mg/ml. Para o teste inicial, utilizar 9 tubos de ensaio para a diluição em série, como indicado na tabela abaixo.

**Teste inicial**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SQ (ml)	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2	5,4	5,6	5,8
Água potável (ml)	5,8	5,6	5,4	5,2	5,0	4,8	4,6	4,4	4,2
Cloridrato de quinina (mg/10 ml) (c)	0,042	0,044	0,046	0,048	0,050	0,052	0,054	0,056	0,058

- Soluções estoque e diluída do material vegetal: preparar a solução como especificado na monografia (ST); usar 10 tubos de ensaio para

a diluição em série como indicado na tabela para o segundo teste.

**Segundo teste**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ST (b) [ml]	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,0
Água potável [ml]	9,00	8,00	7,00	6,00	5,00	4,00	3,00	2,00	1,00	-

**Método**

Após enxaguar a boca com água potável, provar 10 ml da diluição, girando-a na boca, principalmente perto da base da língua por 30 segundos. Sempre começar com a solução menos concentrada da série, exceto quando a monografia prescrever diferentemente. Se a sensação de amargor não é mais sentida, remover a solução e esperar 1 minuto para assegurar que não há sensibilidade retardada. Enxaguar a boca com água. A próxima diluição não deve ser testada

até, no mínimo, 10 minutos após a anterior. A concentração limiar de amargor é a diluição de menor concentração em que o material ainda provoca sensação de amargor. Após a primeira série de testes, enxaguar bem a boca com água, até que o amargor não seja mais percebido e esperar, no mínimo, 10 minutos antes de fazer a segunda série de testes.

Nesta série de testes, para maior rapidez, é aconselhável assegurar que a solução no tubo número 5 (contendo 5 ml de ST em 10 ml de solução) provoque sensação de amargor. Se percebida, encon-

trar a concentração de amargor do material, provando as diluições nos tubos de números 1 a 4. Se a solução no tubo de número 5 não provocar sensação de amargor, encontrar a concentração limiar de amargor nos tubos de números 6 a 10.

Todas as soluções e a água devem estar numa temperatura entre 20 °C e 25 °C.

O índice de amargor é calculado, utilizando-se a equação

$$V = \frac{2000 \times c}{a \times b}$$

Em que

V = valor de amargor em unidades/g;

a = quantidade de material em mg/ml de ST;

b = volume de ST em ml/10 ml da diluição da concentração limiar de amargor;

c = quantidade de cloridrato de quinina em mg/10 ml da diluição da concentração limiar de amargor.

## V.4.2.12 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE HEMOLÍTICA

A atividade hemolítica de extratos vegetais, ou de uma preparação contendo saponinas, é determinada por comparação com a atividade de uma referência de saponina com atividade hemolítica de 1000 unidades por grama. Uma suspensão de eritrócitos é misturada com volumes iguais de uma diluição em série do extrato. A menor concentração a provocar hemólise completa é determinada após deixar o sistema em repouso por um período específico de tempo. Um teste similar é feito simultaneamente com solução de referência de saponina.

**Procedimento**

Para a preparação da suspensão de sangue, colocar citrato de sódio 3,65% (p/V) em um frasco com tampa até 1/10 de sua capacidade. Agitar para molhar totalmente as paredes do frasco e adicionar sangue bovino fresco, com nova agitação. O sangue citratado, assim preparado, pode ser armazenado por 8 dias a uma temperatura entre 2 °C e 4 °C.

Em um balão volumétrico de 50 ml, diluir cuidadosamente 1 ml de sangue citratado em quantidade suficiente de tampão fosfato pH 7,4, para completar 50 ml. Esta suspensão de sangue diluída (2%) pode ser usada durante o tempo em que o líquido sobrenadante permanecer límpido e incolor. Deve ser mantido frio.

Para a solução de referência, transferir 10 mg de saponina R exatamente pesados, a um balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com tampão fosfato pH 7,4. Esta solução deve ser recém-preparada. O extrato vegetal e diluições devem ser preparados como especificado na monografia, utilizando-se também, solução tampão fosfato pH 7,4.

**Teste preliminar**

Preparar uma diluição em série do extrato vegetal com a solução tampão fosfato e suspensão de san-

gue (2%), usando 4 tubos de ensaio como mostra a tabela:

Tubos				
	1	2	3	4
Extrato vegetal [ml]	0,10	0,20	0,50	1,00
Tampão fosfato pH 7,4 [ml]	0,90	0,80	0,50	-
Suspensão de sangue (2%) [ml]	1,00	1,00	1,00	1,00

Logo que os tubos forem preparados, invertê-los cuidadosamente para misturar e evitar a formação da espuma. Depois de um intervalo de 30 minutos, agitar novamente e deixar descansar por 6 horas à temperatura ambiente. Examinar os tubos e anotar em qual diluição ocorreu hemólise total, o que será indicado por uma solução límpida, vermelha e sem depósito de eritrócitos.

- Se a hemólise total for observada no tubo de número 4, usar o extrato vegetal original diretamente para o teste principal.
- Se a hemólise total for observada nos tubos 3 e 4, diluir 2 vezes o extrato original com tampão fosfato.
- Se a hemólise total for observada nos tubos 2, 3 e 4, preparar uma solução diluída 5 vezes, como descrito acima.
- Se, após 6 horas, todos os tubos contiverem uma solução límpida e vermelha, preparar uma solução diluída 10 vezes e fazer o teste preliminar, como descrito acima.
- Se a hemólise total não for observada em nenhum dos tubos, repetir o teste preliminar, usando um extrato mais concentrado.

**Teste principal**

Preparar a diluição em série do extrato vegetal, diluindo ou não, como determinado pelo teste preliminar, com tampão fosfato pH 7,4 e suspensão de sangue (2%), usando 13 tubos de ensaio, como mostra a tabela a seguir:

Tubos													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Extrato vegetal (diluído, se necessário) (mg)	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
Tampão fosfato (ml)	0,60	0,55	0,50	0,45	0,40	0,35	0,30	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	-
Suspensão de sangue 2% (ml)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Fazer as diluições e avaliações como no teste preliminar, mas observar os resultados após 24 horas.

Calcular a quantidade de material vegetal em gramas, ou proporção em g/ml que produz hemólise total (b).

## Teste para saponinas

Para eliminar o efeito de variações individuais na resistência de suspensão de sangue à solução de saponina, preparar uma série de diluições de saponina da mesma maneira descrita anteriormente para o extrato vegetal. Calcular a quantidade de saponinas (g) que produz hemólise total (a).

A atividade hemolítica é calculada pela equação

$$AH = 1\,000 \times \frac{a}{b}$$

Em que

AH = atividade hemolítica;

1 000 = atividade hemolítica da saponina, em relação ao sangue bovino;

a = quantidade de saponina em g;

b = quantidade de material vegetal em g.

**V.4.2.13 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCÊNCIA**

O índice de intumescência ou índice de intumescimento é a medida do volume ocupado pelo inchamento de 1 g da droga, pela adição de água ou outro agente intumescente, sob condições definidas.

Conduzir simultaneamente, no mínimo, três determinações. Pesar exatamente 1 g da droga vegetal pulverizada e colocar em uma proveta de 25 ml com tampa esmerilhada. O comprimento da parte graduada deve ser de, aproximadamente, 125 mm e o diâmetro interno, próximo a 16 mm, subdividido em 0,2 ml, marcado de 0 a 25 ml, de forma ascendente. Adicionar 25 ml de água, ou outro agente definido, e agitar

a cada 10 minutos, por uma hora. Deixar a mistura repousar por 3 horas, à temperatura ambiente.

Medir o volume (ml) ocupado pelo material vegetal acrescido da mucilagem ou qualquer outro material aderido. Calcular o valor médio obtido a partir das várias determinações realizadas, utilizando a fórmula

$$IT = V_F - V_I$$

Em que

IT = Índice de intumescência;

$V_F$  = volume final da droga;

$V_I$  = volume inicial.

## XII.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

As soluções volumétricas (SV) estão acompanhadas de método de padronização, embora possam existir outros que conduzam ao mesmo grau de exatidão.

Os valores obtidos na padronização são válidos para todos os usos farmacopéicos.

Os reagentes empregados devem possuir grau quimicamente puro e, quando necessário, ser submetidos à dessecação.

As soluções volumétricas são padronizadas e usadas ao redor de 25 °C. Diante de variações significativas de temperatura, a solução volumétrica deve ter título confirmado na mesma temperatura ou ser aferida mediante fator de correção.

### Ácido clorídrico *M* SV

*Especificação* – Contém 85 ml de ácido clorídrico em água para 1 000 ml.

*Padronização* – Pesar exatamente cerca de 1,5 g de carbonato de sódio anidro previamente dessecado a 270 °C por 1 hora. Adicionar 100 ml de água e duas gotas de vermelho de metila SI. Adicionar o ácido lentamente, a partir de bureta, até coloração rósea fraca. Aquecer a solução até ebulição, esfriar e continuar a titulação. Repetir esta seqüência de operações até que o aquecimento não afete a coloração rósea. Cada ml de ácido clorídrico *M* equivale a 52,99 mg de carbonato de sódio anidro.

*Conservação* – Recipientes herméticos.

*Armazenagem* – Proteger do calor.

### Ácido perclórico 0,1 *M* em ácido acético

*Especificação* – Contém 10,05 g em ácido acético glacial para 1 000 ml.

*Preparação* – Dissolver sob agitação, 8,5 ml de ácido perclórico em 200 a 300 ml de ácido acético glacial. Acrescentar 20 ml de anidrido acético, diluir a mistura para 1 000 ml com ácido acético glacial e deixar em repouso por 24 horas. Determinar o teor de água que deve situar-se entre 0,02% e 0,05%.

*Padronização* – Pesar, exatamente, cerca de 700 mg de bifalato de potássio previamente pulverizado e dessecado a 120 °C por 2 horas e dissolver em 50 ml de ácido acético glacial. Adicionar 2 gotas de cloreto de metilrosanilínio S1 e titular com a solução de ácido perclórico até que a coloração violeta mude para verde-esmeralda. Cada ml de ácido perclórico 0,1 *M* equivale a 20,42 mg de bifalato de potássio.

### Ácido sulfúrico *M* SV

*Especificação* – Contém 98,07 g de ácido sulfúrico em água para 1 000 ml.

*Preparação* – Adicionar lentamente, sob agitação, 60 ml de ácido sulfúrico sobre 200 ml de água. Esfriar a temperatura ambiente, e completar o volume para 1 000 mL.

*Padronização* – Realizar por titulação com carbonato de sódio, conforme descrito para ácido clorídrico *M*, pesando exatamente cerca de 3 g de carbonato de sódio anidro. Cada ml de ácido sulfúrico *M* equivale a 105,98 mg de carbonato de sódio anidro.

### Bromato de potássio 0,1 *M* SV

*Especificação* – Contém 16,704 g de bromato de potássio em água para 1 000 ml.

*Padronização* – Medir exatamente volume em torno de 40 ml da solução de bromato de potássio. Adicionar 3 g de iodeto

de potássio e 3 ml de ácido clorídrico SR. Aguardar 5 minutos e titular o iodo liberado com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV, usando 1 ml de amido SR como indicador. Preparar um branco. Corrigir e calcular a molaridade. Cada ml de bromato de potássio 0,1 *M* equivale a 6 ml de tiosulfato de sódio 0,1 *M*.  
*Conservação* – Recipientes bem fechados.

*Armazenagem* – Proteger da luz.

### Diclorofenol-indofenol, solução padrão

*Preparação* – Dissolver 0,05 g de 2,6-diclorofenol-indofenol sódico em 50 ml de água com 0,042 g de bicarbonato de sódio. Agitar vigorosamente. Após dissolução completar com água para 200 ml. Filtrar.

*Padronização* – Pesar exatamente 50 mg de ácido ascórbico e diluir com ácido metafosfórico-acético SR para 50 ml. Para erlenmeyer de 50 ml, transferir imediatamente 2 ml da solução de ácido ascórbico e adicionar 5 ml de ácido metafosfórico-acético SR. Titular rapidamente com a solução de diclorofenol-indofenol até persistir cor rósea por, pelo menos, 5 segundos. Fazer determinação em branco, titulando 7 ml de ácido metafosfórico-acético SR, adicionada de quantidade de água igual a da solução de diclorofenol-indofenol usada na titulação do ácido ascórbico. Expressar a concentração da solução padrão em termos de seu equivalente em mg de ácido ascórbico.

*Conservação* – Recipientes bem fechados.

### Edetato dissódico 0,05 *M* SV

*Sinonímia* – EDTA dissódico 0,05 *M*, etilenediaminotetraacetato dissódico 0,05 *M*.

*Especificação* – Contém 18,6 g de edetato dissódico diidratado em água para 1 000 ml.

*Padronização* – Pesar exatamente cerca de 200 mg de carbonato de cálcio. Transferir para bquer de 400 ml e adicionar 10 ml de água. Agitar e cobrir o bquer com vidro de relógio. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico diluído e agitar até dissolução do carbonato de cálcio. Lavar as paredes do bquer e o vidro de relógio com água até cerca de 100 ml. Continuar agitando magneticamente. Adicionar 30 ml da solução de edetato dissódico a partir de bureta de 50,0 ml. Acrescentar 15 ml de hidróxido de sódio SR e 300 mg de indicador azul de hidroxinaftol. Continuar a titulação com a solução de edetato dissódico até cor azul. Calcular a molaridade.

*Conservação* – Recipientes bem fechados.

### Hidróxido de potássio *M* SV

*Preparação* – Dissolver 60 g de hidróxido de potássio em água para 1 000 ml. Adicionar solução saturada de hidróxido de bário, recentemente preparada, até que não se forme mais precipitado. Agitar e deixar em repouso durante aproxima-

damente 12 horas. Decantar o líquido límpido, ou filtrar, e transferir para recipientes de material inerte (tipo polietileno).

**Padronização** – Adotar o mesmo procedimento descrito para o hidróxido de sódio *M*.

**Conservação** – Recipientes bem fechados, inertes (tipo polietileno).

**Segurança** – Cáustico.

#### **Hidróxido de sódio *M* SV**

**Preparação** – Preparar solução de hidróxido de sódio 50% (p/V) com água isenta de dióxido de carbono. Esfriar a temperatura ambiente e deixar sedimentar. Retirar 82 ml do sobrenadante e diluir com água para 1 000 ml.

**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 5 g de bifalato de potássio dessecado e dissolver em 75 ml de água isenta de dióxido de carbono. Juntar duas gotas de fenolftaleína SI e titular com a solução de hidróxido de sódio até formação permanente de cor rósea. Cada ml de hidróxido de sódio *M* equivale a 204,22 mg de bifalato de potássio.

**Conservação** – Recipientes bem fechados, inertes (tipo polietileno). Rolhas providas de tubo contendo mistura de hidróxido de sódio e óxido de cálcio.

**Armazenagem** – Proteger do dióxido de carbono.

**Segurança** – Cáustico.

**Informação adicional** – Conferir o título com frequência.

#### **Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* SV**

**Especificação** – Contém 25,95 g em metanol-tolueno para 1 000 ml.

**Preparação** – Dissolver 40 g de iodeto de tetra-*n*-butilamônio em 90 ml de metanol anidro, em frasco de erlenmeyer provido de rolha esmerilhada. Colocar em banho de gelo, adicionar 20 g de óxido de prata pulverizado, tampar o frasco e agitar vigorosamente por 60 minutos. Retirar alguns mililitros e centrifugar. Verificar presença de iodeto no líquido sobrenadante. Se o teste é positivo adicionar mais 2 g de óxido de prata e deixar em repouso por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar através de funil de placa porosa, lavar o erlenmeyer e o funil com 3 porções de 50 ml de tolueno e juntar o tolueno de lavagem ao filtrado. Completar o volume para 1000 ml com a mistura de três volumes de tolueno anidro e um volume de metanol anidro. Passar sobre a solução, por 10 minutos, corrente de nitrogênio isenta de dióxido de carbono. Guardar em recipiente protegido de dióxido de carbono e umidade. Consumir em 60 dias.

**Padronização** – Realizar no dia de uso. Dissolver cerca de 400 mg de ácido benzóico exatamente pesados, em 80 ml de dimetilformamida. Adicionar 3 gotas de azul de timol a 1% (p/V) em dimetilformamida e titular com a solução de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* até coloração azul. Utilizar bureta provida de tubo de absorção de dióxido de carbono. Efetuar ensaio em branco. Cada ml de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* equivale a 12,21 mg de ácido benzóico.

#### **Iodo 0,05 *M* SV**

**Preparação** – Dissolver cerca de 13 g de iodo em 100 ml de iodeto de potássio 36% (p/V). Acrescentar 3 gotas de ácido clorídrico e completar com água para 1 000 ml.

**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 80 mg de trióxido de arsênio. Dissolver em 20 ml de hidróxido de sódio *M*, aquecendo se necessário. Adicionar 40 ml de água, duas gotas de alaranjado de metila SI e ácido clorídrico diluído até cor rósea. Adicionar 50 ml de carbonato de sódio a 4% (p/V) e 1 ml de amido SI. Titular com a solução de iodo, a partir de bureta, até cor azul permanente. Calcular a molaridade. Cada ml de iodo 0,05 *M* equivale a 4,946 mg de trióxido de arsênio.

**Conservação** – Recipiente de vidro bem fechado.

**Armazenagem** – Proteger da luz.

#### **Iodo 0,01 *M* SV**

**Preparação** – Adicionar 0,3 g de iodeto de potássio a 20 ml de iodo 0,05 *M* (SV) e completar com água para 100 ml.

#### **Metóxido de sódio 0,1 *M* SV**

**Especificação** – Contém 5,402 g em solução tolueno-metanol para 1 000 ml.

**Preparação** – Esfriar em banho de gelo 150 ml de metanol, contido em balão volumétrico de 1 000 ml. Adicionar, em pequenas porções, cerca de 2,5 g de sódio metálico recém-fragmentado. Após a dissolução do metal, adicionar tolueno até completar 1 000 ml e misturar. Manter esta solução em recipiente ao abrigo do dióxido de carbono.

**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 400 mg de ácido benzóico, dissolver em 80 ml de dimetilformamida, adicionar 3 gotas de solução de azul de timol em dimetilformamida a 1% (p/V) e titular com a solução de metóxido de sódio até o aparecimento de coloração azul. Cada ml de metóxido de sódio 0,1 *M* equivale a 12,21 mg de ácido benzóico.

#### **Nitrato de mercúrio (II) 0,1 *M* SV**

**Sinontmia** – Nitrateo mercúrico 0,1 *M*

**Preparação** – Dissolver cerca de 35 g de nitrato de mercúrio (II) em 5,0 ml de ácido nítrico e 500 ml de água. Completar com água para 1 000 ml.

**Padronização** – A 20 ml da solução de nitrato de mercúrio (II), exatamente medidos, adicionar 2 ml de ácido nítrico SR e 2 ml de sulfato férrico amoniacal SR. Resfriar a temperatura inferior a 20 °C e titular com tiocianato de amônio 0,1 *M* até aparecimento permanente de coloração marrom. Calcular a molaridade.

**Conservação** – Recipientes bem fechados.

#### **Nitrato de prata 0,1 *M* SV**

**Preparação** – Dissolver cerca de 17,5 g de nitrato de prata em água para 1 000 ml.

**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 100 mg de cloreto de sódio dessecado a 110 °C por 2 horas. Transferir para béquer de 150 ml e dissolver em 5 ml de água. Adicionar 5 ml de ácido acético SR, 50 ml de metanol e três gotas de eosina Y SI. Agitar, de preferência com agitador magnético, e titular com a solução de nitrato de prata. Cada ml de nitrato de prata 0,1 *M* equivale a 5,844 mg de cloreto de sódio.

**Conservação** – Recipientes bem fechados.

**Armazenagem** – Proteger da luz.

#### **Nitrato de sódio 0,1 *M* SV**

**Especificação** – Contém 6,9 g de nitrato de sódio em água para 1 000 ml.

**Preparação** – Dissolver 7,5 g de nitrato de sódio em água e completar o volume a 1 000 ml.

**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 500 mg de sulfanilamida previamente dessecada por 3 horas a 105 °C. Transferir para béquer, adicionar 20 ml de ácido clorídrico e 50 ml de água. Agitar até dissolução e esfriar a 15 °C. Mantendo a temperatura em torno de 15 °C, titular lentamente com a solução de nitrato de sódio. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizando amido iodetado SI como indicador externo. Cada ml de nitrato de sódio 0,1 *M* equivale a 17,22 mg de sulfanilamida.

#### **Sulfato de zinco 0,1 *M* SV**

**Especificação** – Contém 28,75 g de sulfato de zinco heptaidratado em água para 1 000 ml.

**Preparação** – Dissolver 28,8 g de sulfato de zinco heptaidratado em água e completar o volume para 1 000 ml.

**Padronização** – Pipetar 20 ml de solução de edetato dissódico 0,05 M para um frasco de erlenmeyer de 250 ml e adicionar, nesta ordem, 20 ml de solução tampão ácido acético-acetato de amônio, 100 ml de álcool e 2 ml de ditizona SR. Titular com a solução de sulfato de zinco 0,1 M até coloração rosa claro. Calcular a molaridade.

#### **Tetrafenilborato de sódio 0,02 M SV**

**Preparação** – Dissolver 6,845 g de tetrafenilborato de sódio em água para 1 000 ml.

**Padronização** – Pipetar duas porções de 75 ml em dois béqueres. A cada um deles adicionar 1 ml de ácido acético SR, 25 ml de água, e lentamente, sob agitação, 25 ml de bifalato de potássio a 5% (p/V). Deixar em repouso por duas horas. Filtrar uma das misturas em cadinho filtrante, de vidro sinterizado (porosidade 100-160 micrômetros) e lavar o precipitado com água fria. Transferir o precipitado para bôquer com o auxílio de 50 ml de água e agitar, intermitentemente, por 30 minutos. Filtrar e utilizar o filtrado com solução saturada de tetrafenilborato de potássio no seguinte procedimento de padronização. Filtrar a segunda mistura em cadinho filtrante, de vidro sinterizado, tarado, e lavar com três porções de 5 ml da solução saturada de tetrafenilborato de potássio. Secar o precipitado a 105 °C durante uma hora. Cada g de tetrafenilborato de potássio equivale a 955,1 mg de tetrafenilborato de sódio. A partir do peso do tetrafenilborato de sódio obtido, calcular a molaridade da solução.

**Conservação** – Recipientes bem fechados.

**Estabilidade** – Usar solução recente.

#### **Tiocianato de amônio 0,1 M SV**

**Preparação** – Dissolver cerca de 8 g de tiocianato de amônio em água para 1 000 ml.

**Padronização** – Misturar exatamente 30 ml de nitrato de prata 0,1 M com 50 ml de água, 2 ml de ácido nítrico SR e 2 ml de sulfato férrico amoniacal SR. Titular com a solução de tiocianato de amônio até aparecimento da cor castanho-avermelhada. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M equivale a 7,612 mg de tiocianato de amônio.

**Conservação** – Recipientes bem-fechados.

#### **Tiosulfato de sódio 0,1 M SV**

**Preparação** – Dissolver cerca de 25 g de tiosulfato de sódio pentahidratado e 200 mg de carbonato de sódio em água, recentemente fervida e resfriada, para 1 000 ml.

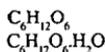
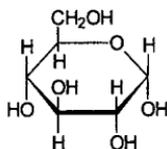
**Padronização** – Pesar exatamente cerca de 210 mg de dicromato de potássio, pulverizado e dessecado a 120 °C por 4 horas, e dissolver em 100 ml de água. Transferir para erlenmeyer de ± 500 ml provido de tampa e adicionar 3 g de iodeto de potássio, 2 g de bicarbonato de sódio e 5 ml de ácido clorídrico SR. Agitar e deixar em repouso por 10 minutos no escuro. Titular o iodo liberado com a solução de tiosulfato de sódio até cor verde-amarelada. Adicionar 1 ml de amido SI e continuar a titulação até desaparecimento da cor azul. Calcular a molaridade. Cada ml de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 4,903 mg de dicromato de potássio.

**Conservação** – Recipientes bem fechados.

**Informação adicional** – Conferir o título com frequência.

**TEXTO QUE SUBSTITUI O PUBLICADO,  
ANTERIORMENTE, NO FASCÍCULO 1  
DA PARTE II**

## GLICOSE

*Dextrosum*

180,16

198,17

0627.01-1

 $\alpha$ -D-glicopiranosose

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101,5% em relação à substância seca.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor doce.

**Solubilidade.** Solúvel em uma parte de água e em 200 partes de etanol 96%.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +52,5° a +53,5° (ver *Identificação*).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adicionar algumas gotas de solução 5% da amostra a 5 ml de solução quente de tartarato cúprico alcalino SR; forma-se precipitado vermelho de óxido cuproso.

**B.** **Poder rotatório específico (V.2.8).** Determinar na substância previamente dessecada a 105 °C. Preparar solução de 0,1 g/ml de hidróxido de amônio 0,012 M, deixar em repouso por 30 minutos e efetuar a leitura em tubo de 10 cm em polarímetro calibrado a 20 °C. A leitura deve estar entre +52,5° e +53,2° a 20 °C.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)*, conforme descrito

na monografia *Manitol*, utilizando como referência glicose anidra padrão. A mancha principal, obtida no cromatograma da *solução (1)*, é similar, em posição, cor e tamanho, à mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cor da solução.** Dissolver 12,5 g em água suficiente para completar 25 ml. Esta solução não deverá ser mais colorida 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 fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até cor rósea. Deve ser necessário, no máximo, 0,3 ml para neutralização.

**Água (V.2.20.1).** 7 a 9,5%, para glicose monoidratada, e, no máximo, 1% para glicose anidra. Determinar em 0,5 g.

**Arsênio (V.3.2.5).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Cloretos (V.3.2.1).** Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,018% (180 ppm).

**Sulfatos (V.3.2.2).** Determinar em 2 g de amostra em comparação a 0,5 ml de ácido sulfúrico 0,01 *M*. Máximo 0,025% (250 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3).** Proceder ao ensaio em solução preparada pela dissolução de 4 g em água e completando o volume para 25 ml. Máximo 0,0005% (5 ppm).

**Dextrinas e açúcares menos solúveis.** Dissolver 1 g de amostra pulverizada sob aquecimento e agitação em 30 ml de etanol 90% em balão dotado de coluna de refluxo. A solução deve permanecer límpida depois de esfriar.

**Amido solúvel e sulfitos.** Dissolver 1 g em 10 ml de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 *M* SV. A solução cora-se de amarelo, não devendo aparecer cor azul.

#### TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem Microbiana (V.5.1.6).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e Identificação de Patógenos (V.5.1.7).** Cumpre o teste.

**Pirogênicos (V.5.1.2).** A glicose para preparação de soluções parenterais de grande volume deve ser testada quanto à ausência de pirogênicos. Inje-

tar 10 ml/kg de uma solução em água para injeção contendo 50 mg/ml de glicose.

#### DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 0,1 g e dissolver em 50 ml de água, em frasco provido de tampa esmerilhada. Adicionar 25 ml de iodo 0,05 *M* SV e 10 ml de carbonato de sódio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos protegidos da luz. Adicionar 15 ml de ácido clorídrico diluído SR e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV, usando amido SI como indicador. Efetuar ensaio em branco. Cada ml da solução de iodo 0,05 *M* SV consumido corresponde a 9,008 mg de  $C_6H_{12}O_6$  e a 9,008 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.

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS  
NO FASCÍCULO 1 DA PARTE II**

## CLORIDRATO DE PILOCARPINA SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Cloridrato de pilocarpina solução oftálmica é solução aquosa, estéril e tamponada. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor declarado de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ . Cloridrato de pilocarpina solução oftálmica pode conter substâncias antimicrobianas adequadas e aditivos destinados a aumentar sua viscosidade.

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico obtido com a solução amostra corresponde ao pico principal obtido com a solução padrão, conforme descrito em *Doseamento*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 5,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpra o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 ( $5 \mu m$  ou  $10 \mu m$ ), fase móvel constituída de 300 ml de solução de hidróxido-álcool isopropílico (V/V) e 700 ml de

*n*-hexano, filtrada através de filtro  $0,5 \mu m$  antes do uso. Fluxo de 2 ml/minuto.

**Solução amostra:** transferir, aproximadamente, 80 mg de cloridrato de pilocarpina solução oftálmica, para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com metanol.

**Solução padrão:** dissolver padrão de cloridrato de pilocarpina em água, de modo a obter solução contendo, aproximadamente, 1,6 mg/ml.

**Procedimento:** injetar separadamente 10  $\mu l$  das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos principais. O tempo de retenção para cloridrato de pilocarpina está em torno de 16 minutos. Calcular a quantidade, em mg, de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$  em cada ml da amostra pela expressão:  $50(C/V) (Ra/Rp)$ , em que *C* é a concentração, em mg/ml, da solução padrão de cloridrato de pilocarpina; *V* é o volume, em ml, da solução oftálmica e *Ra* e *Rp* são as respostas dos picos obtidos com as soluções amostra e padrão, respectivamente.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# ÍNDICE

## A

Absorção atômica, espectrofotometria .....	V2.13	(1988)
Ação, uso e doses .....	IV	(1988)
Acetato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Acetato de amônio .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Acetato de celulose .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo(II) triidratado .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo(II) SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1% .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável .....	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona .....	XII.2	(1988)
Acetato de etila .....	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio .....	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de potássio .....	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de zinco .....	XII.2	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Acetilacetona .....	XII.2	(1988)
Acetona .....	XII.2	(1988)
Acetona desidratada .....	XII.2	(1988)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico .....	XII.2	(1988)
Ácido benzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)

Ácido clorídrico <i>MSV</i> .....	XII.3	(1988)
Ácido clorídrico <i>2 M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido crômico .....	XII.2	(1988)
Ácido edético .....	XII.2	(1988)
Ácido esteárico .....	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido fórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% em <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico <i>6 M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 <i>MSV</i> em ácido acético glacial .....	XII.3	(1988)
Ácido perclórico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido salicílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sórbico .....	2	(1996)
Ácido sulfanílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>MSV</i> .....	XII.3	(1988)
Ácido sulfuroso .....	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico .....	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	XII.2	(1988)
Água, determinação .....	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação .....	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades .....	IV	(1988)
Água de bromo <i>SR</i> .....	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono .....	XII.2	(1988)
Águas aromáticas .....	IV	(1988)
Alaranjado de metila I .....	XII.1	(1988)
Alaranjado de xilenol I .....	XII.1	(1988)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alcaçuz .....	75	(2000)
Álcool, determinação .....	V.3.4.8	(1988)
Álcool isopropílico .....	XII.2	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Alizarina I .....	XII.1	(1988)
Allura red AC (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
Alumínio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)

Alumínio, titulação por complexometria .....	V3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185 .....	XII.2	(1988)
Amaranto .....	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio .....	4	(1996)
Amarelo alimento 3 (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Amarelo alimento 4 (veja tartrazina) .....	70	(1996)
Amarelo crepúsculo .....	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio .....	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de dimetila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de metanila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I .....	XII.1	(1988)
Amarelo titan I .....	XII.1	(1988)
Ambiente, animais de laboratório .....	XIII.2.2	(1988)
Amido .....	7	(1996)
Amido I .....	XII.1	(1988)
Amido SR .....	XII.2	(1988)
Amido iodetado .....	XII.1	(1988)
Amido solúvel .....	XII.2	(1988)
Amidos .....	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Aminoácidos, análise .....	V.3.4.9	(1988)
Aminofenazona .....	XII.2	(1988)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite .....	V.3.2.6	(1988)
Amônia 6 M .....	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada .....	XII.2	(1988)
Amônia SR .....	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal .....	V.4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada .....	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas .....	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	76.2	(2000)
Ampicilina .....	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas .....	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos .....	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral .....	77.3	(2000)
Ampicilina sódica .....	78	(2000)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável .....	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas .....	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos .....	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável. ....	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	79.4	(2000)
Análise de aminoácidos .....	V.3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos .....	V.4.2	(1988)
Análise de solubilidade por fases .....	V.2.21	(1988)
Análise de variância .....	VI.5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para .....	V.4.1.1	(2000)
Anexos .....	XIII	(1988)
Anidrido acético .....	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Animais de laboratório .....	XIII.2	(1988)
Anis-doce .....	80	(2000)
Anisaldefido .....	XII.2	(1988)

Anisaldefído, solução .....	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade ....	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos ..	XIII.1	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico .....	V5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística .....	VI.10.2	(1988)
Antimônio(III), reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Aparelhos volumétricos .....	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite .....	V3.2.5	(1988)
Asparagina .....	XII.2	(1988)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Avaliação física e química, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Azul alimento 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Azul brilhante .....	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio .....	9	(1996)
Azul de bromofenol I .....	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I .....	XII.1	(1988)
Azul de hidroxinaftol I .....	XII.1	(1988)
Azul do nilo A1 .....	XII.1	(1988)
Azul de oracet BI .....	XII.1	(1988)
Azul de timol I .....	XII.1	(1988)

## B

Badiana .....	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor .....	IV	(1988)
Barbital .....	XII.2	(1988)
Barbital sódico .....	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bário, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bário SRA .....	XII.2	(1988)
Beladona .....	10	(1996)
Benzeno .....	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina .....	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína .....	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável .....	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável .....	85.1	(2000)
Benzoato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bicarbonato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos .....	V5	(1988)
Bismuto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bissulfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.2.1	(1988)

Blue EGS ( <i>veja azul brilhante</i> ) .....	8	(1996)
Boldo .....	11	(1996)
Borato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bordeau S ( <i>veja amaranço</i> ) .....	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Brometo, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Brometo de iodo SR .....	XII.2	(1988)
Brometo de potássio .....	XII.2	(1988)
Bromo .....	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Butanol-I .....	XII.2	(1988)
Butilbrometo de escopolamina .....	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos .....	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável .....	12.2	(1996)

## C

Calciferol .....	XII.2	(1988)
Cálcio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cálcio SRA .....	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Calcona I .....	XII.1	(1988)
Camomila .....	13	(1996)
Canela-do-ceilão .....	86	(2000)
Cápsulas de:		
Amoxicilina triidratada .....	76.1	(2000)
Ampicilina .....	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	78.1	(2000)
Clofazimina .....	16.1	(1996)
Diazepam .....	23.1	(1996)
Nifedipino .....	53.1	(1996)
Carbamazepina .....	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos .....	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Carbonato de amônio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos .....	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado .....	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose ( <i>veja carmelose</i> ) .....	V.2.17	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna .....	V.2.17	(1988)
Carmim da cochonilha .....	14	(1996)
Carmínes ( <i>veja carmim da cochonilha</i> ) .....	14	(1996)
Cáscara sagrada .....	15	(1996)
Cefalinas .....	XII.2	(1988)
Centela .....	89	(2000)
Chumbo, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Chumbo SRA .....	XII.2	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 ( <i>veja azul brilhante</i> ) .....	8	(1996)

CI Food Blue 1 ( <i>veja</i> indigotina) .....	34	(1996)
CI Food Red 14 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
CI Food Red 17 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
CI Natural Green 3 ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
CI Natural Red 4 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cicloexano .....	XII.2	(1988)
Cineol em drogas vegetais, determinação de .....	V4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas, (resíduos por incineração), determinação .....	V2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.4	(2000)
Citrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Citrato de sódio .....	XII.2	(1988)
Clofazimina .....	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas .....	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M .....	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio .....	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio ( <i>veja</i> cloreto de mercúrio (II)) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metileno .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metilrosanilínio I .....	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio 0,9% .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I .....	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR .....	XII.2	(1988)
Cloretos, ensaios-limite .....	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR .....	XII.2	(1988)
Clorobenzeno .....	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica .....	17	(1996)
Cloridrato de bupivacaína .....	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Cloridrato de difenidramina .....	18	(1996)

Cloridrato de difenidramina, comprimidos .....	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral .....	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos .....	19.1	(1996)
Cloridrato de pilocarpina .....	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução injetável .....	20.1	(2000)
Cloridrato de prometazina .....	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos .....	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável .....	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral .....	21.3	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos .....	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável .....	22.2	(1996)
Cobaltinitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Cobre .....	XII.2	(1988)
Cobre SRA .....	XII.2	(1988)
Cobre(II), reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cochineal Red A ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Colírios .....	IV	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos .....	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência .....	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método .....	V.3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores .....	III	(1988)
Complexométricas, titulações .....	V.3.4.4	(1988)
Comprimidos:		
Ampicilina .....	77.2	(2000)
Ampicilina triidratada .....	78.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.1	(1996)
Carbamazepina .....	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio .....	88.1	(2000)
Cloridrato de difenidramina .....	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19.1	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.1	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.1	(1996)
Dapsona .....	91.1	(2000)
Diazepam .....	32.2	(1996)
Difosfato de primaquina .....	92.1	(2000)
Hidroclorotiazida .....	33.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.1	(1996)
Metildopa .....	47.1	(1996)
Metronidazol .....	48.1	(1996)
Praziquantel .....	61.1	(1996)
Prednisona .....	99.1	(2000)
Sulfadiazina .....	111.1	(2000)
Sulfato ferroso .....	69.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório .....	XIII.2.1	(1988)
Conservação .....	IV	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis .....	V.5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos .....	VIII.2	(1988)
Corante BVF .....	XII.1	(1988)
Corantes .....	IV	(1988)
Corantes, substâncias .....	XI	(1988)
Cor de líquidos .....	V.2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.2	(1988)
Crems .....	IV	(1988)
o-Cresol .....	XII.2	(1988)

Cristal violeta .....	XII.1	(1988)
Cromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Cromatografia .....	V.2.17	(1988)
Cromatografia gás .....	V.2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada .....	V.2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna .....	V.2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel .....	V.2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão .....	V.2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento .....	VI.2.1.	(1988)

## D

Dapsona .....	91	(2000)
Dapsona, comprimidos .....	91.1	(2000)
Definições .....	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades .....	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades .....	IV	(1988)
Descrição de substância .....	IV	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.42	(1988)
Desintegração, testes .....	V.1.4	(1988)
Dessecação até peso constante .....	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda .....	V.2.9	(1988)
Dessecador .....	IV	(1988)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais .....	V.4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa .....	V.2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós .....	V.2.11	(1988)
Determinação da massa .....	V.2.1	(1988)
Determinação da metoxila .....	V.3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação .....	V.2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento .....	V.2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação .....	V.2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão .....	V.2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade .....	V.2.7	(1988)
Determinação de água .....	V.2.20	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais .....	V.4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação .....	IV	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos .....	V.3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais .....	V.4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração) .....	V.2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais .....	V.4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos .....	V.3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais .....	V.4.2.2	(2000)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais .....	V.4.2.6	(2000)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais .....	V.4.2.7	(2000)

Determinação de peso em formas farmacêuticas .....	V.1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais .....	V.4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)
Determinação do álcool .....	V.3.4.8	(1988)
Determinação do cincol em drogas vegetais .....	V.4.2.8	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre .....	V.3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos .....	V.3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V.3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais .....	V.4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais .....	V.4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos .....	V.3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos .....	V.3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais .....	V.4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos .....	V.3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos .....	V.3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração .....	V.2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos .....	V.3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos .....	V.3.3.8	(1988)
Determinação do pH .....	V.2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico .....	V.2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos .....	V.3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos .....	V.3.3	(1988)
Diacetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Dextrose (veja glicose) .....	XII.2	(1988)
Diazepam .....	23	(1996)
Diazepam, cápsulas .....	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos .....	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável .....	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral .....	23.4	(1996)
Diazotação, titulações .....	V.3.4.1	(1988)
Dicloreto de etileno .....	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão .....	XII.3	(1988)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Dietilamina .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I .....	XII.1	(1988)
Difenilcarbazida SR .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I .....	XII.1	(1988)
Difosfato de primaquina .....	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos .....	92.1	(2000)
Difitalato de potássio 0,05 M (veja bifitalato) .....	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico .....	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico .....	VI.10.1	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)

<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Dimetilformamida .....	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	XII.2	(1988)
Dioxana .....	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação .....	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre .....	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês .....	XII.2	(1988)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5	(1988)
Ditiol .....	XII.2	(1988)
Ditiol SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona .....	XII.2	(1988)
Ditizona SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0.002% em tetracloreto de carbono .....	XII.2	(1988)
Doses .....	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas .....	IV	(1988)
Drogas vegetais, métodos de análise .....	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina .....	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos .....	V.1.3.1	(1988)

## E

Edetato dissódico .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico, 0,05 <i>M SV</i> .....	XII.3	(1988)
Eletroforese .....	V.2.22	(1988)
Elixires .....	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento .....	IV	(1988)
Eosina Y I .....	XII.1	(1988)
Emulsões .....	IV	(1988)
Endotoxinas bacterianas .....	V.5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste .....	V.5.1.9	(1996)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina .....	V.5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital .....	V.5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina .....	V.5.2.15	(1988)
Ensaio biológico de glucagon .....	V.5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina .....	V.5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica .....	V.5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica .....	V.5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina .....	V.5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de insulina .....	V.5.2.3	(1988)
Ensaio biológico de lipressina .....	V.5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina .....	V.5.2.11	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina .....	V.5.2.1	(1988)
Ensaio biológico de somatotrofina .....	V.5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina .....	V.5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina .....	V.5.2.13	(1988)
Ensaio-limite para amônia .....	V.3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio .....	V.3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cloretos .....	V.3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro .....	V.3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para metais pesados .....	V.3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos .....	V.3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar .....	V.5.2.17.1	(1988)

Ensaio microbiológico por turbidimetria .....	V.5.2.17.2	(1988)
Ensaios químicos .....	V.3.4	(1988)
Ensaios biológicos .....	V.5.2	(1988)
Ensaios biológicos, precisão .....	IV	(1988)
Ensaios biológicos, procedimentos estatísticos .....	VI	(1988)
Ensaios diretos .....	VI.4	(1988)
Ensaios estatísticos, exemplos .....	VI.10	(1988)
Ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5	(1988)
Ensaios indiretos "tudo ou nada" .....	VI.7	(1988)
Ensaios- Limite para impurezas inorgânicas .....	V.3.2	(1988)
Eritrosina .....	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio .....	25	(1996)
Eritrosina sódica(veja eritrosina) .....	24	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica .....	V.2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho .....	V.2.14	(1988)
Espectrofotometria de fluorescência .....	V.2.15	(1988)
Espíritos .....	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas .....	VI.10	(1988)
Estearato de metila .....	XII.2	(1988)
Estearato de magnésio .....	26	(1996)
Éster, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste .....	V.5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos .....	X	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa .....	V.3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação .....	V.3.1.2	(1988)
Estimativa da potência e limites de confiança .....	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual .....	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação .....	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina .....	XII.2	(1988)
Estrôncio SRA .....	XII.2	(1988)
Etanol .....	XII.2	(1988)
Etanol absoluto .....	XII.2	(1988)
Éter de petróleo .....	XII.2	(1988)
Éter etílico .....	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório .....	XIII.2.5	(1988)
Eucalipto .....	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência .....	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto .....	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada" .....	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos .....	VI.10	(1988)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos .....	VI.10.2	(1988)
Extratos .....	IV	(1988)
Extrato alcoólico de drogas vegetais .....	V.4.2.10	(2000)
Extratos fluidos .....	IV	(1988)
Extratos moles .....	IV	(1988)
Extratos secos .....	IV	(1988)
<b>F</b>		
Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Farmacognosia, métodos .....	V.4	(1988)
FD & C Blue nº 1 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 (veja indigotina) .....	34	(1996)

FD & C Red nº 2 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
FD & C Red nº 3 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
FD & C Red nº 40 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 (veja tartrazina) .....	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico .....	V5.2.15	(1988)
Fenol .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína 1 .....	XII.1	(1988)
Fenoltaleína 0,1% .....	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação .....	V3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas .....	V3.1.6	(1988)
2-Fenoxietanol .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite .....	V3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ferro(oso), reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Fitofármacos, veja preparo de material vegetal .....	4.1	(1988)
Fluoreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Fluorescência,espectrofotometria .....	V2.15	(1988)
Formaldeído .....	XII.2	(1988)
Formamida .....	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso .....	V1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume .....	V1.2	(1988)
Fórmula química .....	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Fosfato de potássio monobásico .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato equimolar 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Friabilidade, determinação em comprimidos .....	V1.3.2	(1988)
Frutose .....	XII.2	(1988)
Frutose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Funcho .....	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos .....	V1.2	(1988)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos .....	V3.3.3	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa .....	V2.2	(1988)

## G

Galactose .....	XII.2	(1988)
Galactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Géis .....	IV	(1988)
Gelborange S (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Gelatina .....	XII.2	(1988)
Genciana .....	94	(2000)
Generalidades .....	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório .....	XIII.2.4	(1988)
Glicerol .....	XII.2	(1988)

Glicerol .....	95	(2000)
Glicose .....	28	(2000)
Glicose .....	XII.2	(1988)
Glicose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos .....	VI.1	(1988)
Glucagon, ensaio biológico .....	V.5.2.5	(1988)
Gonadorelina, ensaio biológico .....	V.5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica .....	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável .....	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico .....	V.5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico .....	V.5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações .....	V.3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação .....	V.2.11	(1988)

## H

Hamamélis .....	30	(1996)
Heparina cálcica .....	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável .....	31.1	(1996)
Heparina, ensaio biológico .....	V.5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica .....	XII.2	(1988)
Heparina sódica .....	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável .....	32.1	(1996)
Heptano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Heptano .....	XII.2	(1988)
Hexano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Hexano .....	XII.2	(1988)
Hidraste .....	96	(2000)
Hidrato de cloral .....	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida .....	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos .....	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 °C .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Hidróxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Hidróxido de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Hidroxiila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.12	(1988)
Hidroxitolueno butilado .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Histamina, teste para .....	V.5.1.5	(1988)

Histórico .....	II	(1988)
Hormônio do crescimento ( <i>veja somatotrofina</i> ) .....	V5.2.16	(1988)
<b>I</b>		
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.5	(1988)
Identificação, reações .....	V3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral .....	V5.1.7	(1988)
Imidazol .....	XII.2	(1988)
Impurezas .....	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite .....	V3.2	(1988)
Incineração até peso constante .....	IV	(1988)
Indicadores .....	X.2	(1988)
Indicadores biológicos .....	IV	(1988)
Indicadores, generalidades .....	XII.1	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação .....	V2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Índigo carmim ( <i>veja indigotina</i> ) .....	34	(1996)
Indigotina .....	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio .....	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção .....	V2.14	(1988)
Injetáveis .....	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra ( <i>veja insulina neutra, injetável de</i> ) .....	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina .....	38	(1996)
INS 102 ( <i>veja tartrazina</i> ) .....	70	(1996)
INS 110 ( <i>veja amarelo crepúsculo</i> ) .....	5	(1996)
INS 120 ( <i>veja carmim da cochonilha</i> ) .....	14	(1996)
INS 123 ( <i>veja amaranço</i> ) .....	3	(1996)
INS 124 ( <i>veja ponceau 4R</i> ) .....	59	(1996)
INS 127 ( <i>veja eritrosina</i> ) .....	24	(1996)
INS 129 ( <i>veja vermelho 40</i> ) .....	73	(1996)
INS 133 ( <i>veja azul brilhante</i> ) .....	8	(1996)
INS 141 ii ( <i>veja clorofilina cupro-sódica</i> ) .....	17	(1996)
Insulina .....	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) ( <i>veja insulina</i> ) .....	36	(1996)
Insulina, duração do efeito .....	V5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico .....	V5.2.3	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado) .....	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada) .....	VI.10.3	(1988)
Insulina humana .....	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável .....	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de ( <i>veja insulina zínica (composta), suspensão de</i> ) .....	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de .....	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de ( <i>veja insulina zinco e protamina, injetável de</i> ) .....	38	(1996)

Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zíncica (cristalina) suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Insulina zíncica (cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão injetável de) .....	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância .....	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> ( <i>veja</i> modelo do potássio SR) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético .....	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.10	(1988)
Iodo .....	XII.2	(1988)
Iodo SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Iodobismutato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético .....	XII.2	(1988)
Iodo 1% em metanol .....	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação .....	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha .....	41	(1996)
Irganox 1010 .....	XII.2	(1988)
Irganox 1076 .....	XII.2	(1988)
Irganox P 5.800 .....	XII.2	(1988)
<b>J</b>		
Jaborandi .....	42	(1996)
<b>K</b>		
Karl-Fischer, reagente .....	V.2.20.1	(1988)
<b>L</b>		
Lactato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lactose .....	43	(1996)
Lactose .....	XII.2	(1988)
Lactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Lanolina anidra .....	44	(1996)
Laurato de metila .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Lecitina .....	XII.2	(1988)
Limites de confiança e potência média ponderada .....	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos .....	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas .....	IV	(1988)
Lipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor .....	V.2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)

Lítio SRA .....	XII.2	(1988)
Loções .....	IV	(1988)

## M

Macrogol 300 .....	XII.2	(1988)
Magnésio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Magnésio SRA .....	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Magneson .....	XII.2	(1988)
Magneson I .....	XII.1	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos .....	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável .....	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral .....	45.3	(1996)
Malva .....	97	(2000)
Manitol .....	46	(1996)
Massa atômica relativa .....	IV	(1988)
Massas atômicas. símbolos e nomes .....	XIII.3	(1988)
Massa, determinação .....	V.2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem .....	IV	(1988)
Material para cromatografia .....	V.2.17.6	(1988)
Material plástico .....	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes .....	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC) .....	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Médias móveis .....	VI.6	(1988)
Medicamentos pressurizados .....	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses .....	IV	(1988)
Medidas de pressão .....	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações .....	V.3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.4	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.11	(1988)
Mercurio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercurio II, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercurio I, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercurio .....	XII.2	(1988)
Mercurio SRA .....	XII.2	(1988)
Metabissulfito sódico .....	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite .....	V.3.2.3	(1988)
Metanol .....	XII.2	(1988)
Metenamina .....	XII.2	(1988)
Metildopa .....	47	(1996)
Metildopa, comprimidos .....	47.1	(1996)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água .....	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos .....	V.5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio .....	V.3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água .....	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)

Métodos químicos .....	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água .....	V.2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma ....	XIII.1	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Métodos de análise .....	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem .....	V4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais .....	V4.2	(2000)
Métodos de esterilização .....	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia .....	V4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa .....	V4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha .....	V4.2.2	(2000)
Métodos de preparação .....	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos .....	V2	(1988)
Métodos físicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	V3	(1988)
Metoxiazobenzeno .....	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR .....	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Metoxila, determinação .....	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol .....	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos .....	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos ....	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios .....	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem .....	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila .....	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador .....	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR .....	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano .....	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano .....	50	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano .....	52	(1996)
<b>N</b>		
1-Naftilamina .....	XII.2	(1988)
2-Naftol .....	XII.2	(1988)
2-Naftol SR .....	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzeína I .....	XIII.1	(1988)
1-Naftolfaleína I .....	XII.1	(1988)
Naphтол Rot S(veja amaranço) .....	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria .....	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I .....	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Nifedipino .....	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas .....	53.1	(1996)
Nitrato de pilocarpina .....	54	(1996)
Ninidrina .....	XII.2	(1988)
Ninidrina SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)

Nitrato de amônio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Nitrato de prata .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de tório .....	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Nitrito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno .....	XII.2	(1988)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias .....	V.3.4.1	(1988)
Nome químico .....	IV	(1988)
Nomenclatura .....	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas .....	XIII.3	(1988)
Nova coccina (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Nutrição, animais de laboratório .....	XIII.2.3	(1988)

**O**

Odor, generalidades .....	IV	(1988)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.7	(1988)
Óvulos .....	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Oxalato de amônio .....	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Oxalato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Óxido de alumínio .....	XII.2	(1988)
Óxido de hólmió .....	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio .....	XII.2	(1988)
Óxido mercúrico .....	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico .....	V.5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)

**P**

Padrões e substâncias de referência .....	IV	(1988)
Paládio SRA .....	XII.2	(1988)
Palmitato de metila .....	XII.2	(1988)

Papel amarelo titan .....	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetato .....	XII.1	(1988)
Papel de fenolfaleína .....	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês .....	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul .....	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho .....	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo .....	XII.1	(1988)
Pastas .....	IV	(1988)
Patógenos, método geral .....	V.5.1.7	(1988)
Pentóxido de fósforo .....	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio .....	XII.2	(1988)
Peptona .....	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação .....	V.2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água .....	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Permanganato de potássio .....	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3% .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR .....	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Persulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação .....	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.1	(1988)
Pesos e medidas .....	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.3	(1988)
Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
pH, determinação .....	V.2.19	(1988)
Piridina .....	XII.2	(1988)
Pirogênicos, teste .....	V.5.1.2	(1988)
Plástico, material .....	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis:		
Ampicilina sódica .....	79.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina .....	112.1	(2000)
Somatropina .....	65.1	(1996)
Pó para suspensões injetáveis:		
Ampicilina triidratada .....	78.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaina .....	84.1	(2000)
Pó para suspensões orais:		
Amoxicilina triidratada .....	76.2	(2000)
Ampicilina .....	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada .....	78.4	(2000)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação .....	V.2.8	(1988)
Polarografia .....	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso .....	V.2.18	(1988)
Poliacrilamida .....	XII.2	(1988)
Poliestireno .....	IX.1.1.2.4	(1988)

Poliestireno opaco .....	IX.1.1.2.5	(1988)
Poliétileno de alta densidade .....	IX.1.1.2.2	(1988)
Poliétileno de baixa densidade .....	IX.1.1.2.1	(1988)
Polioléfinas .....	IX.1.1.2	(1988)
Polipropileno .....	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbato 20 .....	55	(1996)
Polissorbato 40 .....	56	(1996)
Polissorbato 60 .....	57	(1996)
Polissorbato 80 .....	58	(1996)
Polissorbato 80 .....	XII.2	(1988)
Pomadas .....	IV	(1988)
Ponceau 4R .....	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio .....	60	(1996)
Porcentagens .....	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria .....	V.2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Potássio SRA .....	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa .....	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança .....	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Praziquantel .....	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos .....	61.1	(1996)
Prazo de validade .....	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos .....	IV	(1988)
Prednisolona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	98	(2000)
Prednisona, comprimidos .....	98.1	(2000)
Prefácio .....	I	(1988)
Preparo de soluções .....	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica .....	V.4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(2000)
Pressão reduzida .....	IV	(1988)
Preto brilhante BN .....	XII.2	(1988)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos .....	VI	(1988)
Processos de fabricação .....	IV	(1988)
Produção de discos .....	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos ...	VIII	(1988)
Propilenoglicol .....	62	(1996)
Propilenoglicol .....	XII.2	(1988)
Protamina (sulfato), ensaio biológico .....	V.5.2.7	(1988)
Prova em branco .....	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I .....	XII.1	(1988)

## Q

Quadrado latino, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Quinalizarina .....	XII.2	(1988)
Quina-vermelha .....	99	(2000)

## R

Radiofármacos .....	VII	(1988)
Reações de identificação (conceito) .....	IV	(1988)

Reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções .....	IV	(1996)
Reagentes .....	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol .....	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes .....	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas .....	IV	(1988)
Recipientes .....	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico .....	IX.2.2	(1988)
Recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação .....	IX	(1988)
Refração, determinação do índice .....	V.2.6	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Resazurina .....	XII.2	(1988)
Resazurina I .....	XII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação .....	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação .....	VI.3	(1988)
Resorcinol .....	XII.2	(1988)
Resorcinol I .....	XII.1	(1988)
Rotulagem .....	IV	(1988)

## S

Sacarose .....	63	(1996)
Sacarose .....	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Safranina 0 .....	XII.2	(1988)
Salicilato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes .....	V.5.1	(1988)
Sene .....	64	(1996)
Sílica-gel dessecada .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "G" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "GF 254" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "H" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "HF 254" .....	XII.2	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI.1	(1988)
Sódio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sódio SRA .....	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise .....	V.2.21	(1988)
Solubilidade .....	IV	(1988)
Solução de bário 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer .....	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes .....	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores) .....	XII.1	(1988)
Soluções injetáveis:		
Butilbrometo de escopolamina .....	12.2	(1996)
Cloridrato de bupivacaína .....	90.1	(2000)

Cloridrato de bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)
Cloridrato de prometazina .....	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.2	(1996)
Diazepam .....	23.3	(1996)
Gonadotrofina coriônica .....	29.1	(1996)
Heparina cálcica .....	31.1	(1996)
Heparina sódica .....	32.1	(1996)
Insulina ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina (regular) ( <i>veja</i> insulina neutra injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina humana .....	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.2	(1996)
Soluções oftálmicas:		
Cloridrato de pilocarpina .....	20.1	(2000)
Soluções orais:		
Cloridrato de difenidramina .....	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.3	(1996)
Diazepam .....	23.4	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.3	(1996)
Sulfato ferroso .....	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadores, colorimétricas e volumétricas .....		
	IV.	(1988)
Soluções volumétricas .....		
	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.16	(1988)
Somatropina .....	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção .....	65.1	(1996)
Sorbitol .....	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70% .....	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol .....	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano .....	100	(2000)
Soro antibotrópico .....	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico .....	102	(2000)
Soro antibotrópico-iaquetico .....	103	(2000)
Soro antibotulínico .....	104	(2000)
Soro anticrotálico .....	105	(2000)
Soro antidiftérico .....	106	(2000)
Soro antielapídico .....	107	(2000)
Soro antiescorpiónico .....	108	(2000)
Soro anti-rábico .....	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano .....	110	(2000)
Subnitrito de bismuto .....	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes .....	IV	(1988)
Substâncias corantes .....	XI	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste .....	V.5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....		
	V.3.1.4	(1988)
Substâncias vasodepressoras, teste .....	V.5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sudan III .....	XII.2	(1988)
Sulfadiazina .....	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos .....	111.1	(2000)
Sulfanilamida .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de bário .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio .....	XII.2	(1988)

Sulfato de cálcio hemidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de estreptomina .....	112	(2000)
Sulfato de estreptomina, pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Sulfato de manganês .....	XII.2	(1988)
Sulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de protamina .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV .....	XII.3	(1988)
Sulfato férrico .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso .....	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos .....	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral .....	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio .....	XXII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Supositórios .....	IV	(1988)
Suspensão de insulina zíncica (composta) .....	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina) .....	39	(1996)
Suspensão injetável de insulina lenta ( <i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão de) .....	40	(1996)
Suspensão injetável de insulina NPH ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de) .....	38	(1996)
Suspensão injetável de insulina ultra-lenta ( <i>veja</i> insulina zíncica (cristalina), suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Suspensões .....	IV	(1988)
<b>T</b>		
Tabelas estatísticas .....	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão amônia- pH 10,9 .....	XII.4	(1988)

Tampão barbital-pH 8,6 .....	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025- pH 6,86 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato <i>M</i> /15 - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5 .....	XI.4	(1988)
Tanino .....	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR .....	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tartrazina .....	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio .....	71	(1996)
Temperatura ambiente .....	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação .....	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Temperatura de fusão, determinação .....	V.2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação .....	V.1.4.2	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.5	(1988)
Teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Teste de pirogênicos .....	V.5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade .....	V.5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes .....	VI.9	(1988)
Teste para histamina .....	V.5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras .....	V.5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vasodepressoras .....	V.5.1.4	(1988)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração .....	V.1.4	(1988)
Testes de segurança biológica .....	V.5.1	(1988)
Testes de validade .....	VI.5.3	(1988)
Tetraborato sódico .....	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tetracloroeto de carbono .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Tetraidrofurano .....	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Timoftaleína I .....	XII.1	(1988)
Tinturas .....	IV	(1988)
Tioacetamida .....	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Tiocianato de amônio 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)

Tiocianato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3	(1988)
Tiosulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Titulações em meio não-aquoso .....	V.3.4.5	(1988)
Titulações por diazotação .....	V.3.4.1	(1988)
Título .....	IV	(1988)
Tolueno .....	XII.2	(1988)
Torina .....	XII.2	(1988)
Tornassol I .....	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste .....	V.5.1.3	(1988)
Toxóide Tetânico Adsorvido .....	113	(1999)
Trióxido de arsênio .....	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo .....	XII.2	(1988)
Tropeolina O I .....	XII.1	(1988)
Tropeolina OO I .....	XII.1	(1988)
Trombina .....	XII.2	(1988)
Tromboplastina .....	XII.2	(1988)
Trometamina .....	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria .....	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.2	(1988)

## U

Ungüentos, veja preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Unidade de medida .....	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades .....	XIII.4	(1988)
Uniformidade de doses unitárias .....	V.1.6	(1996)
Uso e doses .....	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção .....	V.2.14	(1988)

## V

Vacina antidifétrica e antitetânica adsorvida uso adulto .....	114	(2000)
Vacina antidifétrica e antitetânica adsorvida uso infantil .....	115	(2000)
Vacina antidifétrica, antitetânica e antipertussis adsorvida .....	116	(2000)
Vacina BCG .....	117	(2000)
Vacina contra hepatite B recombinante .....	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL) .....	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano .....	120	(2000)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite .....	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba .....	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo .....	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela .....	124	(2000)
Vacina de vírus vivos contra rubéola .....	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo .....	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 .....	127	(2000)
Vacinas para uso humano .....	128	(2000)

Valeriana .....	72	(1996)
Validade, testes .....	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes .....	VI.3	(1988)
Variância, análise .....	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico .....	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica .....	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(1988)
Verde de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Verde de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 7 ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Vermelho alimento 9 ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
Vermelho alimento 14 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 17 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
Vermelho cresol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vermelho de congo I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho 40 .....	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio .....	74	(1996)
Vermelho de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I .....	XII.1	(1988)
vermelho natural 4 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos .....	IX.2.1	(1988)
Vidro, recipientes .....	IX.2.1	(1988)
Viscosidade, determinação .....	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)
<b>X</b>		
Xantina, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Xaropes .....	IV	(1988)
<b>Z</b>		
Zinco ativado .....	XII.2	(1988)
Zinco granulado .....	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Zinco SRA .....	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Terceiro Fascículo



**ATHENEU EDITORA SÃO PAULO**

Rua Marconi, 131 – 2.º andar

01047-910 – São Paulo – SP

Fone: (11) 3255-1606 – Fax: 3255-1798

<http://www.atheneu.com> – e-mail: [atheneu@atheneu.com](mailto:atheneu@atheneu.com)

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Farmacopéia brasileira : parte II, fascículo 3 /  
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia  
Brasileira. – 4. ed. – São Paulo : Atheneu  
Editora, 2002.

1. Farmacopéia – Brasil I. Comissão Permanente  
de Revisão da Farmacopéia Brasileira

02-4611

CDD-615.1181

Índices para catálogo sistemático:

1. Farmacopéia brasileira 615.1181

ISBN 85-7454-076-5



9785574540764

RESOLUÇÃO-RDC Nº 199, DE 12 DE JULHO DE 2002 – 1ª PARTE

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária** no uso da atribuição que lhe confere inciso IV do art. 13 do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 10 de julho de 2002,

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adotou a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 3 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pela Portaria nº 12-ANVS, de 20 de janeiro de 2000.

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

## **PARTE II**

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão. Os textos da Parte I são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, nesta edição ou em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

**MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE  
BARJAS NEGRI**

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
DIRETOR-PRESIDENTE  
GONZALO VECINA NETO**

**DIRETORIA COLEGIADA  
GONZALO VECINA NETO  
CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES  
LUIZ CARLOS WANDERLEY LIMA  
LUIZ MILTON VELOSO COSTA  
RICARDO OLIVA**

**COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA  
PRESIDENTE  
CELSO F. BITTENCOURT**

**CYPRIANO CARDOSO FILHO**  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

**EDUARDO AUGUSTO MOREIRA**  
Professor  
Curso de Farmácia da Universidade Federal  
do Paraná  
Curitiba, PR

**EDUARDO CHAVES LEAL**  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

**ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL**  
Professora  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

**ELIZABETH IGNE FERREIRA**  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

**ELZA ANDERS SAAD**  
Farmacêutica  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo, SP

**GERALDO FENERICH**  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
do Ministério da Saúde  
Brasília, DF

**GERSON ANTÔNIO PIANETTI**  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de  
Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO**  
Farmacêutico  
Conselho Federal de Farmácia  
Brasília, DF

**LAURO DOMINGOS MORETTO**  
Farmacêutico  
Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos  
no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

**NIKOLAI SHARAPIN**  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
Fluminense  
Niterói, RJ

**SALVADOR ALVES PEREIRA**  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

# SUBCOMISSÕES DA COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

## SUBCOMISSÃO DE CORRELATOS

Dhalia Gutemberg  
Therezinha de Jesus Andreoli Pinto  
Márcia Aparecida Aguiar  
Isabel Kendall

## SUBCOMISSÃO DE DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS

Aulus Conrado Basile  
Fátima Goulart Farhat  
Elizabeth Igne Ferreira  
Raquel Ribeiro Bittencourt  
Carlos Vidoti

## SUBCOMISSÃO DE EXCIPIENTES E ADJUVANTES

José Aparício Brittes Funck  
Mauro Witzel  
Marcos Paulo Moreira  
Ana Maria Braguim Pellim  
Armando da Silva Cunha  
Valéria Cozzolivo Yugue

## SUBCOMISSÃO DE FITOTERÁPICOS

Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
Leandro Machado Rocha  
Célia Helena Ognibene  
Melânia Palermo Manfron  
Luiz Antônio da Costa  
Elfriede Marianne Bacchi

## SUBCOMISSÃO DO FORMULÁRIO NACIONAL

Salvador Alves Pereira  
David Telvio Knobel  
Elpidio Nereu Zanchet  
Julio Fernandes Maia Neto  
Luiz Fernando Chiavegatto  
Marco Antônio Perino  
Paulo Queiroz Marques  
Rogério Tokarski  
Victor Hugo Travassos da Rosa  
Celso F. Bittencourt  
Nikolai Sharapin  
Alexandre Fiuza Juliano  
Luciane Varini Laporta

## SUBCOMISSÃO DE HOMEOPATIA

Gilberto Luiz Pozetti  
Edanir dos Santos  
Elza Helena Guimarães Lara  
Luiz Cezar de Camargo Carvalho  
Marília Bortoluzzi  
Maria Izabel Almeida Prado  
Renan Ruiz  
Margareth de Akemi Kishi

## SUBCOMISSÃO DE IMUNOBIOLOGICOS

Eduardo Chaves Leal  
Darcy Akemi Hokama  
João Carlos Repka  
Hisako Higashi  
Lília Ribeiro Seródio  
Kleide de Carvalho Teixeira  
Maria Irene G. Narciso  
Carlos Nozawa

## SUBCOMISSÃO DE MATERIAL DE REFERÊNCIA

André Luiz Gemal  
Celso F. Bittencourt  
Augusto Bortoluzzi  
Pedro Eduardo Fröhelich  
Lauro Domingos Moretto  
Érico Marlon Flores  
Sérgio Luiz Dalmora  
Maria Inês M. Santoro  
Maria do Carmos Vasques Garcia

## SUBCOMISSÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

Amélia T. Henriques  
Elfriede Marianne Bacchi  
José Ângelo Zuanazzi  
Paulo Luiz de Oliveira  
Lílian Auler Mentz  
Leandro Machado Rocha  
Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
João Carlos Palazzo de Mello  
José Luiz Pinto Ferreira

**SUBCOMISSÃO DE REVISÃO  
E HARMONIZAÇÃO**

Ligia Maria Moreira de Campos  
Antônio Basílio Pereira  
Nilton de Souza Junior  
Maria Auxiliadora Prado

**SUBCOMISSÃO DE SUBSTÂNCIAS  
BIOLÓGICAS**

Sérgio Luiz Dalmora  
Maria Virginea Scarpa Oliveira  
Paolo Bartolini  
Célia Gervásio Chaves  
Marco Aurélio Xavier  
Mitsuko Taba Ohara  
Octavio França Presgrave

## COLABORADORES DO FASCÍCULO 3

AKIMI MORI HONDA

Farmacêutica  
Assessora da Diretoria Industrial e Professora  
Farmasa – Laboratório Americano de  
Farmacoterapia S/A e Curso de Farmácia da  
UNIABC  
São Paulo, SP

ALCIDES GUIMARÃES DA ROCHA

Químico Industrial  
Gerente Controle de Qualidade da  
Pharmacia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

ALCIDES HORIE

Farmacêutico  
Gerente Controle de Qualidade da  
FURP – Fundação para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

AMÉLIA T. HENRIQUES

Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA CRISTINA R. CORREIA

Farmacêutica  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

ANA FLÁVIA OLIVEIRA SANTOS

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

ANA LAURA VENQUIARUTTI ESCARRONE

Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia e Bioquímica  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ANA LÚCIA BOY

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA PAULA PEREIRA BRITO

Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

ANDRÉ LUIZ GEMAL

Diretor  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ANGÉLICA GARCIA COUTO

Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANTÔNIA DE ARAÚJO OLIVEIRA

Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
São Paulo, SP

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA

Professor  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ANTÔNIO FERNANDO RIBEIRO DA SILVA

Farmacêutico  
Microbiológica e Química Farmacêutica Ltda  
Rio de Janeiro, RJ

AUGUSTO VILSON BORTOLUZZI

Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

BRENO DE CARVALHO E SILVA

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CAMILA FRANCO

Bolsista da CPRFB  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

CARLOS EDUARDO B. LIMA  
Químico  
Chefe de Seção Matéria-Prima/Material de  
Embalagem  
Novartis Biociências S/A  
Taboão da Serra, SP

CÁSSIA VIRGINIA GARCIA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CARLOS EDUARDO B. LIMA  
Químico  
Chefe de Seção Matéria-Prima/Material de  
Embalagem  
Novartis Biociências S/A  
Taboão da Serra, SP

CÉLIA DE FREITAS GUIMARÃES PRAÇA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

CÉLIA YOKO SASAKI  
Farmacêutica  
Assessora de Qualidade da  
União Química Farmacêutica S/A e  
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda  
Taboão da Serra, SP

CELINA YUMI MOTIZUKI  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

CELSO F. BITTENCOURT  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

CHRISTIAN FERNANDES  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CINTIA SATIE QUICU  
Química  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

CLAUDIO VALÉRIO BORTALIERO  
Farmacêutico  
Supervisor de CTC&QC do  
Laboratório Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

CLÉSIO SOLDATELLI PAIM  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CLEYTON EDUARDO M. DE TOLEDO  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

CRISTIANE FRANCO CODEVILLA  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

CYPRIANO CARDOSO FILHO  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

DANIELLE COUTINHO LORDÃO  
Bolsista da CPRFB  
Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

DANTE ALARIO JUNIOR  
Farmacêutico  
Diretor Técnico da  
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

DÁRCIO CALLIGARIS  
Farmacêutico  
Fundação para o Remédio Popular/FURP  
São Paulo, SP

DÉBORA GLITZENHIRN  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia e Bioquímica  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

DENIZE CÁSSIA RESENDE  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

DENISE DAVANÇO PELEGRINI  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

DILZA VARANDAS  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Sanofi-Synthelabo Ltda  
São Paulo, SP

EDUARDO ALMEIDA GOMES  
Bolsista da CPRFB  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ELAINE C. M. PESSOA  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Bunker Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

ELAINE DE FERITAS MAGATONI  
Química Industrial  
Supervisora de Controle de Qualidade  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIANA C. M. NUNES  
Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIANE SOUZA CARVALHO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH DE ALBUQUERQUE LÚCIO  
Bolsista da CPRFB  
Instituto de Química da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELZA ANDERS SAAD  
Farmacêutica  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo, SP

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES  
Professor  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ÉRIKA M. MATSUMOTO  
Farmacêutica  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S/A  
Jacarepaguá, RJ

FABIANE MOREIRA FARIAS  
Farmacêutica,  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

FÁBIO SANTOS DE SOUZA  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

FERNANDA POLETTO  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Passo Fundo  
Passo Fundo, RS

FERNANDA RUNHA  
Farmacêutica  
Gerente de Garantia de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

FLÁVIA MARIANO PINTO  
Técnica Química  
Analista Júnior de Laboratório  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

FLAVIA PEREIRA ADÃO  
Farmacêutica  
Analista Controle de Qualidade  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S/A  
Jacarepaguá, RJ

FLAVIO VALENTE  
Farmacêutico  
Gerente de Produtos  
Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

GERALDO FENERICH  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PLANETTI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

GIZELE SILVA CRUVINEL  
Bióloga  
Supervisora da Microbiologia  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

H. J. KILLIAN  
Farmacêutico  
Diretor Industrial  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

HELICIO LA SCALA TEIXEIRA  
Farmacêutico  
Diretor de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

IVETE BORTOLUCCI  
Química  
Gerente Garantia de Qualidade  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

IVONE SARTOR  
Professora  
Curso de Farmácia da  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

JANE BEATRIZ LIMBERGER  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia e Bioquímica  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JEANNE DE ARAÚJO C. PEREIRA  
Química  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

JORGE COSTA  
Farmacêutico  
Gerente de Controle de Qualidade  
Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK  
Professor  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ ROBERTO F. DE ALMEIDA  
Químico  
Superintendente Industrial  
Laboratório Sintofarma S/A  
Tabuão da Serra, SP

JULIANO SMANIOTO BARIN  
Farmacêutico  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JULIO CÉSAR CAJARANA  
Farmacêutico Bioquímico  
Pesquisador  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

JULIO CESAR CARESTIATO  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

KELLEN CRISTHINA BORGES DE SOUZA  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

KELLY CHRISTINE DA SILVA CARNEIRO  
Farmacêutica  
Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

LAURO DOMINGOS MORETTO  
Farmacêutico  
Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos  
no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

LÁZARO DE JESUS GÂMBARELI  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia e Controle de Qualidade  
ICN Farmacêutica Ltda  
Campinas, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LENISE ARNEIRO TEIXEIRA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LÍGIA CRISTINA DIRESZ  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LILIAN AULER MENTZ  
Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

LISIANE BAJERSKI  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia Industrial  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

LÚCIA LAGO HAMMES  
Farmacêutica  
Gerente Garantia de Qualidade  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S/A  
Jacarepaguá, RJ

LUCIANA OLIVEIRA DOS SANTOS  
Química  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde / FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

LUCIANE VARINILAPORTA  
Farmacêutica  
Secretária-Executiva da CPRFB,  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

LUCILIA CRISTINA SATOMI  
Farmacêutica  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

LUIS FELIPE DIAS LOPES  
Professor  
Departamento de Estatística da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MAGALI BENJAMIN DE ARAÚJO  
Professora  
Escola de Farmácia e Odontologia  
de Alfenas  
Alfenas, MG

MAGDA CASSIA CORIOLANO SILVEIRA  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Astra Zenecca Ltda  
Cotia, SP

MAGDA TARGA MARTINS  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MARCELO PTAZSNIK  
Químico  
Analista Químico Senior  
Novartis Biociências S/A  
Taboão da Serra, SP

MÁRCIA VIGNOLI DA SILVA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MÁRCIO FERRARINI  
Farmacêutico  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARCILIA PINHEIRO DA COSTA  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

MARCO ANTÔNIO SIQUEIRA  
Farmacêutico  
Diretor de Garantia Qualidade  
Novartis Biociência S/A  
Taboão da Serra, SP

MARGARIDA TERUKO KATO  
Farmacêutica  
Chefe do Controle de Qualidade  
FURP – Fundação para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

MARIA AMÉLIA BARATA DA SILVEIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARIA AUXILIADORA FONTES PRADO  
Professora  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARIA DO CARMO VASQUES GARCIA  
Química  
Coord. Programa Materiais de Referência  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde / FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

MARIA GABRIELA DE ARAÚJO  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARIA INÊS ROCHA MIRITELLO SANTORO  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARGARETH LINDE ATHAYDE  
Professora  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARINÊS JOST E SOUZA  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARTHA ANA GATTUSO  
Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas da  
Universidade Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

MEIRE FUSHIMI  
Farmacêutica  
Diretora do Rd Inrl  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

MICHELE SOARES BITTENCOURT  
Bolsista da CPRFB  
Escola de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Católica de Pelotas  
Pelotas, RS

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE  
Professora  
Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

NADIA ARACI BOU CHACRA  
Farmacêutica  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade São Paulo  
São Paulo, SP

NADIA MARIA VOLPATO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

NELSON DE OLIVEIRA  
Químico  
Auditor  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NILZETE PAIVA DE SOUZA  
Química  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde / FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

PAULA CRISTINA MADALOZZO  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada do  
Alto Uruguai e das Missões  
Erechim, RS

PAULA GIORGI  
Farmacêutica  
Analista Júnior  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA  
Professor  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PEDRO EDUARDO FROELICH  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RAQUEL DUARTE DE TOLEDO  
Secretária  
Sindicato da Indústria de  
Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

RENATA LOPES DE OLIVEIRA  
Farmacêutica  
Supervisora Controle de Qualidade  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S/A  
Jacarepaguá, RJ

RENATA PEREIRA LIMBERGER  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RENATO MEDEIROS SILVA  
Químico  
Supervisor do Laboratório de Equivalência  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA  
Farmacêutico  
Secretário da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ROBERTA VINHAS BERTOLINI  
Farmacêutica  
Analista de Laboratório  
FURP – Fundação para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

ROBERTA UTIDA  
Química  
Coordenadora Desenvolvimento/Validação  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

ROBERTO PARISE FILHO  
Farmacêutico  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ROSANA NOCE CARNIEL  
Química Industrial  
Supervisora do Laboratório Químico  
Pharmacia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

ROSSANA MARIA CARVALHO BRAGA  
Bolsista da CPRFB  
Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

ROSECLER DA ROSA KULMANN  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RUBENS VINHA JUNIOR  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

RUI OLIVEIRA MACÊDO  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

RUTE LEA DA SILVA  
Química Industrial  
Analista de Laboratório Senior  
Pharmacia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

RUTH RIESINGER STRATTMANN  
Farmacêutica  
Departamento de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SALVADOR ALVES PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

SERGIO LUIZ DALMORA  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

SEVERINO GRANJEIRO JÚNIOR  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SHIRLEY BARRIOS  
Farmacêutica  
Supervisora Controle de Qualidade  
Akvonobel Divisão Organol – Organon  
São Paulo, SP

SIMONE GONÇALVES CARDOSO  
Professora  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SOLANGE TEIXEIRA SOARES SANTOS  
Farmacêutica  
Gerente do Laboratório de Desenvolvimento  
Analítico  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

SÔNIA ELISABETE CONSTANTE  
Arquivista / Desenho e Plástica  
Secretária da SCMR da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SUSANA J. GATTUSO  
Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas da  
Universidade Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

SUZANA NOGUEIRA  
Farmacêutica  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

TERESINHA DE JESUS ANDREOLLI PINTO  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

TÉRCIO PASCHKE OPPE  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

TOMOKO IMAGURE  
Farmacêutica  
Coordenadora do Controle de Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

VALQUIRIA LINCK BASSANI  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VÂNIA FERREIRA DINIZ  
Química  
Bolsista da Farmacopéia Brasileira / SCMR  
FIOCRUZ/INCQS  
Rio de Janeiro, RJ

VÂNIA BORTOLETO SABBAF  
Química  
Gerente de Controle de Qualidade Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

VANESSA MARIA DOS PASSOS MAIO  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VIRGÍNIA SCHIANO  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

VIKTORIA DITADI  
Farmacêutica  
Gerente de controle de Qualidade Boehringer  
Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

WALMIR COMPIOTTI  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

WALMIR PINTO  
Químico  
Supervisor do Controle de Qualidade  
ICN Farmacêutica Ltda  
Campinas, SP

ELLINGTON XAVIER  
Farmacêutico  
Analista Farmacêutico Astra Zeneca Ltda  
Cotia, SP

WHOCELY VICTOR DE CASTRO  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**MEMBROS DA CPRFB QUE PARTICIPARAM  
DA ELABORAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ANDRÉ LUIZ GEMAL  
ANDREJUS KOROLKOVAS†  
ANGELO JOSÉ COLOMBO  
ANTÔNIO JOSÉ ALVES  
ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO  
JOÃO GILVAN ROCHA  
JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS QUINTAL  
JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA

MARIA GISELA PIROS  
MARIA JOSÉ MACHADO  
PEDRO ROSS PETROVICK  
SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES  
SÉRGIO HENRIQUES FERREIRA  
SUZANA MACHADO DE ÁVILA  
THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI

**SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
ENVOLVIDOS NA PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ALBERTO FURTADO RAHDE †  
ANTÔNIO CARLOS ZANINI  
BALDUR OSCAR SCHUBERT  
ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI  
FRANCISCO DE ASSIS REIS  
GONZALO VECINA NETO  
JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR  
JOÃO GERALDO MARTINELLI

JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES  
JOSÉ RIBEIRO  
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA  
MARTA NÓBREGA MARTINEZ  
NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO  
PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ  
ROBERTO CHABO  
RONAN TANUS

# TEXTOS REVISADOS DA 4ª EDIÇÃO E DE EDIÇÕES ANTERIORES

## *Monografias*

- Ácido ascórbico (129)  
Ágar (130)  
Alopurinol (132)  
Amoxicilina triidratada (76)  
Amoxicilina triidratada cápsulas (76.1)  
Amoxicilina triidratada pó para suspensão oral (76.2)  
Ampicilina (77)  
Ampicilina cápsulas (77.1)  
Ampicilina comprimidos (77.2)  
Ampicilina pó para suspensão oral (77.3)  
Ampicilina sódica (78)  
Ampicilina sódica pó para solução injetável (78.1)  
Ampicilina triidratada (79)  
Ampicilina triidratada cápsulas (79.1)  
Ampicilina triidratada comprimidos (79.2)  
Ampicilina triidratada pó para suspensão injetável (79.3)  
Ampicilina triidratada pó para suspensão oral (79.4)  
Benzilpenicilina benzatina (82)  
Benzilpenicilina benzatina estéril pó para suspensão injetável (82.1)  
Benzilpenicilina potássica (83)  
Benzilpenicilina potássica estéril pó para solução injetável (83.1)  
Benzilpenicilina procaína (84)  
Benzilpenicilina procaína estéril pó para suspensão injetável (84.1)  
Benzilpenicilina sódica (85)  
Benzilpenicilina sódica estéril pó para solução injetável (85.1)  
Carbonato de lítio (135)  
Cloreto de potássio (138)  
Cloreto de sódio (139)  
Cloridrato de propranolol (143)  
Dipirona (145)  
Etionamida (146)  
Extratos (147)  
Extratos fluidos (148)  
Fluoreto de sódio (151)  
Furosemida (152)  
Glibenclamida (153)  
Glicose (28)  
Lanatosídeo C (156)  
Lidocaína (157)  
Macela (158)  
Merbromina (160)  
Metilparabeno (162)  
Noz-de-cola (164)  
Oxamniquina (166)  
Paracetamol (167)  
Permanganato de potássio (168)  
Propilparabeno (169)  
Soros hiperimunes para uso humano (100)  
Sulfato de atropina (170)  
Vacina BCG (117)  
Vacina de vírus vivos contra a febre amarela (124)

## *Texto da Parte I*

Conteúdo  
Índice

## NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO TERCEIRO FASCÍCULO

### *Monografias*

- Albendazol (131)  
Albendazol, comprimidos (131.1)  
Albendazol, suspensão oral (131.2)  
Alopurinol, comprimidos (132.1)  
Calêndula (134)  
Cimetidina (136)  
Cimetidina, comprimidos (136.1)  
Cimetidina, solução injetável (136.2)  
Ciprofloxacino (137)  
Ciprofloxacino, comprimidos (137.1)  
Ciprofloxacino, solução injetável (137.2)  
Ciprofloxacino, solução oftálmica (137.3)  
Cloridrato de biperideno (140)  
Cloridrato de biperideno, comprimidos (140.1)  
Cloridrato de ciprofloxacino (141)  
Cloridrato de metoclopramida (142)  
Cloridrato de propranolol, comprimidos (143.1)  
Diclofenaco sódico (144)  
Diclofenaco sódico, comprimidos (144.1)  
Dipirona, comprimidos (145.1)  
Dipirona, solução injetável (145.2)
- Dipirona, solução oral (145.3)  
Etionamida, comprimidos (146.1)  
Extratos moles (149)  
Extratos secos (150)  
Furosemda, comprimidos (152.1)  
Glibenclamida, comprimidos (153.1)  
Ibuprofeno (155)  
Ibuprofeno, comprimidos (155.1)  
Mebendazol (159)  
Mebendazol, suspensão oral (159.1)  
Mesilato de pefloxacino (161)  
Mesilato de pefloxacino, comprimidos (161.1)  
Norfloxacino (163)  
Norfloxacino, comprimidos (163.1)  
Ofloxacino (165)  
Ofloxacino, comprimidos (165.1)  
Ofloxacino, solução injetável (165.2)  
Paracetamol, comprimidos (167.1)  
Paracetamol, solução oral (167.2)  
Sulfato de atropina, solução injetável (170.1)  
Zidovudina (171)

## MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 3

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Ácido Ascórbico	129	(2001)
Ágar	130	(2001)
Albendazol	131	(2001)
Albendazol, comprimidos	131.1	(2001)
Albendazol, suspensão oral	131.2	(2001)
Alopurinol	132	(2001)
Alopurinol, comprimidos	132.1	(2001)
Amoxicilina triidratada	76	(2001)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral	76.1	(2001)
Ampicilina	77	(2001)
Ampicilina, cápsulas	77.1	(2001)
Ampicilina, comprimidos	77.2	(2001)
Ampicilina, pó para suspensão oral	77.3	(2001)
Ampicilina sódica	78	(2001)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável	78.1	(2001)
Ampicilina triidratada	79	(2001)
Ampicilina triidratada, cápsulas	79.1	(2001)
Ampicilina triidratada, comprimidos	79.2	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável	79.3	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral	79.4	(2001)
Benzilpenicilina benzatina	82	(2001)
Benzilpenicilina benzatina estéril, pó para suspensão injetável	82.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica	83	(2001)
Benzilpenicilina potássica estéril, pó para solução injetável	83.1	(2001)
Benzilpenicilina procaína	84	(2001)
Benzilpenicilina procaína estéril, pó para suspensão injetável	84.1	(2001)
Benzilpenicilina sódica	85	(2001)
Benzilpenicilina sódica estéril, pó para solução injetável	85.1	(2001)
Bicarbonato de sódio	133	(2001)
Calêndula	134	(2001)
Carbonato de lítio	135	(2001)
Cimetidina	136	(2001)
Cimetidina, comprimidos	136.1	(2001)
Cimetidina, solução injetável	136.2	(2001)
Ciprofloxacino	137	(2001)
Ciprofloxacino, comprimidos	137.1	(2001)
Ciprofloxacino, solução injetável	137.2	(2001)
Ciprofloxacino, solução oftálmica	137.3	(2001)
Cloreto de potássio	138	(2001)
Cloreto de sódio	139	(2001)
Cloridrato de biperideno	140	(2001)
Cloridrato de biperideno, comprimidos	140.1	(2001)
Cloridrato de ciprofloxacino	141	(2001)
Cloridrato de metoclopramida	142	(2001)
Cloridrato de propranolol	143	(2001)
Cloridrato de propranolol, comprimidos	143.1	(2001)
Diclofenaco sódico	144	(2001)
Diclofenaco sódico, comprimidos	144.1	(2001)
Dipirona	145	(2001)
Dipirona, comprimidos	145.1	(2001)

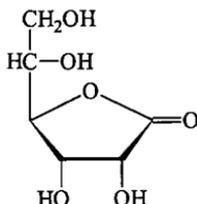
MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Dipirona, solução injetável	145.2	(2001)
Dipirona, solução oral	145.3	(2001)
Etionamida	146	(2001)
Etionamida, comprimidos	146.1	(2001)
Extratos	147	(2001)
Extratos fluidos	148	(2001)
Extratos moles	149	(2001)
Extratos secos	150	(2001)
Fluoreto de sódio	151	(2001)
Furosemida	152	(2001)
Furosemida, comprimidos	152.1	(2001)
Furosemida, solução injetável	152.2	(2001)
Glibenclamida	153	(2001)
Glibenclamida, comprimidos	153.1	(2001)
Glicose	28	(2001)
Hidróxido de magnésio	154	(2001)
Ibuprofeno	155	(2001)
Ibuprofeno, comprimidos	155.1	(2001)
Lanatosídeo C	156	(2001)
Lidocaína	157	(2001)
Macela	158	(2001)
Mebendazol	159	(2001)
Mebendazol, suspensão oral	159.1	(2001)
Merbromina	160	(2001)
Mesilato de pefloxacino	161	(2001)
Mesilato de pefloxacino, comprimidos	161.1	(2001)
Metilparabeno	162	(2001)
Norfloxacino	163	(2001)
Norfloxacino, comprimidos	163.1	(2001)
Noz-de-cola	164	(2001)
Ofloxacino	165	(2001)
Ofloxacino, comprimidos	165.1	(2001)
Ofloxacino, solução injetável	165.2	(2001)
Oxamniquina	166	(2001)
Paracetamol	167	(2001)
Paracetamol, comprimidos	167.1	(2001)
Paracetamol, solução oral	167.2	(2001)
Permanganato de potássio	168	(2001)
Propilparabeno	169	(2001)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2001)
Sulfato de atropina	170	(2001)
Sulfato de atropina, solução injetável	170.1	(2001)
Vacina BCG	117	(2001)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela	124	(2001)
Zidovudina	171	(2001)
<b>Cápsulas</b>		
Amoxicilina triidratada	76.1	(2001)
Ampicilina	77.1	(2001)
Ampicilina triidratada	79.1	(2001)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
<b>Comprimidos</b>		
Albendazol	131.1	(2001)
Alopurinol	132.1	(2001)
Ampicilina	77.2	(2001)
Ampicilina triidratada	79.2	(2001)
Cimetidina	136.1	(2001)
Ciprofloxacino	137.1	(2001)
Cloridrato de biperideno	140.1	(2001)
Cloridrato de propranolol	143.1	(2001)
Diclofenaco sódico	144.1	(2001)
Dipirona	145.1	(2001)
Etionamida	146.1	(2001)
Furosemida	152.1	(2001)
Glibenclamida	153.1	(2001)
Ibuprofeno	155.1	(2001)
Mesilato de Pefloxacino	163.1	(2001)
Norfloxacino	165.1	(2001)
Ofloxacino	167.1	(2001)
Paracetamol	161.1	(2001)
<b>Pó para Soluções Injetáveis</b>		
Ampicilina sódica	78.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2001)
Benzilpenicilina sódica	85.1	(2001)
<b>Pó para suspensões injetáveis</b>		
Ampicilina triidratada	79.3	(2001)
Benzilpenicilina benzatina	82.1	(2001)
Benzilpenicilina procaína	84.1	(2001)
<b>Pó para suspensões orais</b>		
Amoxicilina triidratada	76.2	(2001)
Ampicilina	77.3	(2001)
Ampicilina triidratada	79.4	(2001)
<b>Soluções Injetáveis</b>		
Cimetidina	136.2	(2001)
Ciprofloxacino	137.2	(2001)
Dipirona	145.2	(2001)
Furosemida	152.2	(2001)
Ofloxacino	165.2	(2001)
Sulfato de atropina	170.1	(2001)
<b>Soluções Oftálmicas</b>		
Ciprofloxacino	137.3	(2001)
<b>Soluções Oraís</b>		
Dipirona	145.3	(2001)
Paracetamol	167.2	(2001)
<b>Suspensões Oraís</b>		
Albendazol	132.2	(2001)
Mebendazol	159.1	(2001)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
<b>IMUNOBIOLOGICOS</b>		
<b>Soros</b>		
Hiperimunes para uso humano	100	(2001)
<b>Vacinas</b>		
BCG	117	(2001)
Virus vivos contra febre amarela	124	(2001)
<b>Textos a serem incluídos na Parte I</b>		
Ensaio-limite para cálcio	V3.2.7	(2001)
Ensaio-limite para magnésio	V3.2.8	(2001)
Ensaio-limite para magnésio e metais alcalino-terrosos	V3.2.9	(2001)
Ensaio-limite para alumínio	V3.2.10	(2001)
Ensaio-limite para fosfatos	V3.2.11	(2001)
Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos	V4.3.1	(2001)
Espectrofotometria de emissão atômica	V2.23	(2001)

# MONOGRAFIAS

**ÁCIDO ASCÓRBICO**  
*Acidum ascorbicum*

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>

176,13

0074.01-2

Ácido L-ascórbico

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó fino cristalino branco ou ligeiramente amarelo, inodoro e de sabor ácido. No estado sólido é estável ao ar, mas em solução oxida-se rapidamente. Sua solução aquosa é límpida.

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

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 189 °C a 192 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico** (V.2.8): + 20,5° a + 21,5°, determinado em solução aquosa a 10% (p/V).

**IDENTIFICAÇÃO**

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

B. A 2 ml de solução a 2% (p/V) adicionar 4 gotas de solução etanólica a 0,05% (p/V) de azul de metileno e aquecer a 40 °C. A cor azul intensa torna-se mais clara ou é completamente descorada em 3 minutos.

C. Dissolver 15 mg da amostra em 15 ml de solução de ácido tricloroacético a 5% (p/V), adicionar cerca de 0,2 g de carvão ativado e agitar vigorosamente por um minuto. Filtrar até limpidez. A 5 ml do filtrado, adicionar 1 gota de pirrol, agitar levemente até completa dissolução e aquecer em banho-maria a 50 °C. Desenvolve-se coloração azul.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH** (V.2.19). 2,2 a 2,5. Determinar em solução aquosa a 5% (p/V).

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método I). Dissolver 1 g em 25 ml de água. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em dessecador a vácuo sobre ácido sulfúrico por 24 horas. No máximo 0,4%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em mistura de 100 ml de água isenta de dióxido de carbono e 25 ml de ácido sulfúrico 10% (p/V). Acrescentar 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  $C_6H_8O_6$ .

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Tartarato cúprico alcalino SR (solução de Fehling)**

*Preparação* - Misturar volumes iguais das soluções A e B, preparadas como descrito a seguir.

*Solução A:* dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico, cuidadosamente selecionados, sem traços de fluorescência ou umidade aderente, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e herméticos.

*Solução B:* dissolver 173 g de tartarato de sódio e potássio cristalizado e 50 g de hidróxido de sódio, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e resistentes a álcalis.

## ÁGAR

### Agar

Substância seca, coloidal, hidrofílica extraída de algas *Gelidium cartilaginum* L. (Gaillon) - GELIDIA-CEAE, *Gracilaria confervoides* L. (Greville) - SPHAEROCOCCACEAE e algas vermelhas relacionadas (Classe RHODOPHYCEAE).

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Apresenta-se em feixes, consistindo de tiras membranosas aglutinadas ou em formas granuladas, floculadas ou cortadas. Pode apresentar-se com a coloração amarelo-alaranjada, cinza-amarelada, levemente amarela ou incolor. É resistente quando úmido e quebradiço quando seco.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em montagem na água, o ágar apresenta-se granular e um tanto filamentosos; fragmentos de espícula de espongiários e algumas frústulas de diatomáceas podem estar presentes. Eventualmente, conforme a procedência, podem estar presentes frústulas de *Arachnoidiscus ehrenbergii* Baillon, que se caracterizam pela forma de disco de 100 a 300 µm de diâmetro.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O ágar pulverizado apresenta cor branca ou branca-amarelada ou levemente amarela. Na montagem em cloral hidratado seus fragmentos são transparentes, mais ou menos granulares, estriados e angulares, podendo, ocasionalmente, conter frústulas de diatomáceas.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 50 ml de água, sob aquecimento. Esfriar. A 1 ml da mucilagem, adicionar, cuidadosamente, 3 ml de água, de modo a formar duas camadas distintas. Adicionar 0,1 ml de solução de iodo 0,05 M.

Desenvolve-se, na interface, coloração castanho-violeta. Agitar a mistura. O líquido adquire coloração amarela pálida.

B. Adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico a 5 ml da mucilagem obtida no teste A de Identificação. Aquecer por 30 minutos em banho-maria. Adicionar 1 ml de solução de cloreto de bário 0,67% (p/V). Desenvolve-se turvação branca após 30 minutos.

C. Aquecer 0,5 g da amostra com 50 ml de água em banho-maria, até dissolução. Apenas uns poucos fragmentos permanecem insolúveis. Ao esfriar, a solução geleifica entre 35 °C e 30 °C. Aquecer o gel obtido em banho-maria. Não ocorre liquefação em temperatura inferior a 85 °C.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de intumescência** (V.4.2.13). Determinar sobre amostra pulverizada (355 µm). O índice de intumescência não é inferior a 10 e difere de, no máximo, 10% do valor declarado no rótulo.

**Matérias estranhas insolúveis.** Pesar 5 g da amostra pulverizada (tamiz 44), adicionar 100 ml de água e 14 ml de ácido clorídrico diluído. Ferver, cuidadosamente, por 15 minutos, agitando frequentemente. Filtrar o líquido quente através de um funil de vidro sinterizado, previamente tarado, lavar o filtro com água quente e secar entre 100 °C e 105 °C. No máximo 1%.

**Gelatina.** Pesar 1 g da amostra, adicionar 100 ml de água e aquecer em banho-maria até dissolução. Deixar esfriar até 50 °C. A 5 ml da solução anterior, adicionar 5 ml de ácido pícrico a 10% (p/V). Não aparece turbidez após 10 minutos.

**Determinação de água** (V.4.2.3). Determinar em 1 g da amostra pulverizada (tamiz 44), em estufa, entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 20%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 5%, em relação à substância dessecada.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6.1). Determinar pelo método de contagem em placa. No máximo 1 000 UFC/g.

**Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7).** ROTULAGEM  
Ausência de *Escherichia coli* e *Salmonella sp.*

Observar a legislação vigente.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da  
umidade.

**CATEGORIA**

Adjuvante (espessante).

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES**

**Ácido pícrico**

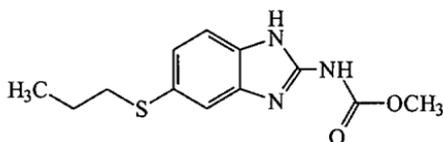
*Sinonímia* - 2,4,6-Trinitrofenol.

*Fórmula e massa molecular:*  $C_6H_3N_3O_7$  - 229,1.

*Descrição* - Cristais amarelos, solúveis em água e em álcool.

*Conservação* - Armazenar umedecido com água.

**ALBENDAZOL**  
*Albendazolium*



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$

265,33

1405.01-2

(5-propiltio-1*H*-benzimidazol-2-il)carbamato de metila

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

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, untuoso ao tato, 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*-butílico, benzeno, cloreto de metileno, etanol, éter etílico, isopropanol, metanol, tolueno, insolúvel em *n*-hexano e tetracloreto 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* (V.2.2): 208 °C a 209 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de amostra dessecada 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 albendazol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-ácido acético glacial-éter (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 padrão 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 4 gotas de formaldeído. Desenvolve-se coloração na interface. Após a agitação a camada sulfúrica também desenvolve coloração.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 2 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Utilizar 0,4 g de amostra, dessecada em estufa a 105 °C, por 3 horas e dissolver em 30 ml de ácido acético glacial. Aquecer, se necessário. Esfriar e adicionar 5 gotas de cloreto de metilosanílnio (cristal violeta) a 0,1% (p/V) em ácido acético glacial. 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 26,53 mg de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 25 mg de amostra e dissolver em 25 ml de ácido clorídrico a 2% (V/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 a concentração final 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 como branco. 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 (V.2.14.-3), da solução amostra, na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*. O tempo de retenção do pico principal obtido no cromatograma com a solução amostra corresponde àquele do pico principal do cromatograma obtido com a solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 e transferir

para balão volumétrico de 250 ml, completando o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Transferir 90 mg de padrão de albendazol 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 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:  $22,5 C (Aa/Ap)$ , 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 e 350 nm, obtidas para a solução amostra e para a solução padrão, respectivamente.

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

## DOSEAMENTO

**A.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14.-3). 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 o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

*Fase móvel:* solução de 0,5 g de fosfato de amônio monobásico em 400 ml de água-600 ml de 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 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 padrão e transferir para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 5 ml de ácido sulfúrico 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.

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

A eficiência da coluna não deve ser menor que 4 000 pratos teóricos/metro. A resolução entre albendazol e parbendazol não deve ser menor 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 amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e amostra em relação a 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 da solução no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de albendazol padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 4,5 a 5,5.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octadecilsilano; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 11 g de fosfato de sódio monobásico em 800 ml de água e adicionar 1 200 ml de metanol.

**Solução amostra:** transferir para balão volumétrico de 100 ml volume da suspensão correspondente a 100 mg 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 padrão. 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 8 000 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 de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e amostra.

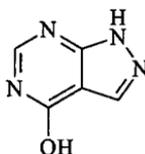
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, a temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**ALOPURINOL**  
*Allopurinolum*



$C_5H_4N_4O$

136,11

0031.01-1

1,5-Diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_5H_4N_4O$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó leve, branco ou quase branco e praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água e em álcool, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico. Solúvel em soluções aquosas de hidróxido de sódio e potássio.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada 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 alopurinol padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 50 mg da amostra em 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, aquecer se necessário, resfriar e adicionar água para completar 50 ml. Diluir 1 ml com ácido clorídrico 0,1 M para 100 ml. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução final exhibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de alopurinol padrão. A razão entre os valores de absorvância medidos em 231 nm e 250 nm está compreendida entre 0,50 e 0,62.

**C.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução (1) corresponde em tamanho, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a solução (3).

**D.** Dissolver 0,3 g da amostra em 2,5 ml de hidróxido de sódio 2 M, adicionar 50 ml de água e, lentamente, sob agitação, 5 ml de solução de nitrato de prata a 4,25% (p/V). Forma-se um precipitado branco, que não se dissolve após adição de 5 ml de amônia 10 M.

**E.** Dissolver 50 mg da amostra em 5 ml de hidróxido de sódio 2 M, adicionar 1 ml de solução alcalina de tetraiodomercurato de potássio, aquecer até ebulição e deixar em repouso. Forma-se um precipitado amarelo e floculento.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Limpidez da solução (IV.-3).** A solução a 5% (p/V) em hidróxido de sódio 2 M é límpida.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando celulose com indicador de fluorescência, como suporte. Agitar 200 ml de álcool *n*-butílico com 200 ml de hidróxido de amônio 6 M e desprezar a fase inferior. Utilizar como fase móvel a fase superior, adicionada de 20 ml de álcool *n*-butílico. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas.

**Solução (1):** solução a 2,5% (p/V) da amostra em mistura de hidróxido de amônio 6 M e hidróxido de sódio M (9:1).

**Solução (2):** solução a 0,005% (p/V) de hemissulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol em mistura de hidróxido de amônio 6 M e hidróxido de sódio M (9:1).

**Solução (3):** solução a 2,5% (p/V) de alopurinol padrão em mistura de hidróxido de amônio 6 M e hidróxido de sódio M (9:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por titulação em meio não-aquoso.** Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra e dissolver em 50 ml de dimetilformamida previamente tratada. Adicionar três gotas de solução metanólica a 0,3% (p/V) de azul de timol SI, recentemente preparada. Titular com

metóxido de sódio 0,1 M SV até viragem para azul. Cada ml de metóxido de sódio 0,1 M SV equivale a 13,61 mg de  $C_5H_4N_4O$ .

**B. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta.** Dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em 10 ml de solução de hidróxido de sódio 0,1 M e aquecer, se necessário. Resfriar, completar o volume para 50 ml com água e homogeneizar. Diluir quantitativamente com ácido clorídrico 0,1 M para obter concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes da solução amostra. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 250 nm (V.2.14.-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_5H_4N_4O$  na amostra, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 563$ , em 250 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antigotoso.

---

#### XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Solução alcalina de tetraiodomercurato de potássio

**Preparação** - Dissolver em água 11 g de iodeto de potássio e 15 g de iodeto de mercúrio (II) e diluir com água para 100 ml. Imediatamente antes do uso, misturar a solução anterior com igual volume de hidróxido de sódio a 25% (p/V).

## ALOPURINOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_5H_4N_4O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar em gral quantidade de pó equivalente a 50 mg de alopurinol com 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Filtrar, acidificar o filtrado com ácido acético 1 M, coletar o precipitado, lavar com porções de 3 ml de etanol absoluto e, finalmente, com 4 ml de éter etílico anidro. Deixar secar ao ar por 15 minutos e posteriormente dessecar a 105 °C por 3 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 do alopurinol padrão, disperso em brometo de potássio.

B. A solução amostra obtida no *Doseamento* responde ao teste B de *Identificação* descrito na monografia de *Alopurinol*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelhagem:* pás, 75 rpm  
*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar volume suficiente do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (V.2.14.-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_5H_4N_4O$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_5H_4N_4O$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, para balão volumétrico de 100 ml, quantidade exatamente pesada do pó equivalente a 0,1 g de alopurinol. Adicionar 20 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, submeter ao ultra-som ou agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar em papel de filtro adequado, desprezando os primeiros mililitros do filtrado e diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,001% (p/V). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de alopurinol padrão, dissolver em 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e diluir com água para 50 ml. Homogeneizar e diluir quantitativamente com ácido clorídrico 0,1 M para obter concentração de 0,001% (p/V). Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 250 nm (V.2.14.-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_5H_4N_4O$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 563$ , em 250 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BICARBONATO DE SÓDIO

*Natrii hidrogenocarbonas*NaHCO<sub>3</sub>

84,00

1113.03-8

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de NaHCO<sub>3</sub>.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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 fenoltaleína SI. Desenvolve-se coloração rósea. Aquecer. Ocorre liberação de gás e a coloração da solução muda para vermelho.

**B.** Responde às reações de íons carbonato e bicarbonato (V.3.1.1).

**C.** Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução descrita no teste A de *Identificação* é límpida e incolor.

**Carbonatos.** O pH da solução descrita no teste A de *Identificação*, recém-preparada, não é superior a 8,6.

**Cloreto** (V.3.2.1). A 7 ml da solução descrita no teste A de *Identificação*, 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).

**Sulfato** (V.3.2.2). Suspender 1 g da amostra em 10 ml de água e adicionar ácido clorídrico até a neutralidade. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Amônia** (V.3.2.6). Diluir 10 ml da solução descrita no teste A de *Identificação* para 15 ml com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para amônia*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Arsênio** (V.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).

**Cálcio** (V.3.2.7). Neutralizar a suspensão de 1 g da amostra 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).

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). 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).

**Ferro** (V.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).

## 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 mg de NaHCO<sub>3</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

## 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 involucreis, secas. Não deve conter menos que 0,4% de flavonóides totais, calculados como hiperosídeo ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ) em relação ao material dessecado.

#### NOMES POPULARES

Maravilha.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga possui odor fraco e sabor levemente amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Flores dispostas em capítulos de 3 cm a 7 cm, envolvidas por um involúcro de 2 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 4 ou 5 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 quinqüedentada; 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 arranjadas menos regularmente; no extremo basal da lígula existe uma camada de células com espessamento nas paredes externas contendo prismas e pequenos aglo-

merados 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 3 a 5 células, ou bisseriado, com 3 ou 4 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-clara. O parênquima da lígula é atravessado longitudinalmente por 4 ou 5 feixes vasculares, com elementos de vaso apresentando espessamentos anelados e helicoidais. Junto às células parenquimáticas das corolas tubulosas são encontrados 5 feixes vasculares bifurcados abaixo da zona de soldadura das pétalas. Nas brácteas involucreis, quando presentes, ocorrem tricomas tectores longos, multicelulares, bisseriados, cônicos, de ápice arredondado, e tricomas tectores com 4 ou 5 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  $\mu$ 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 característicos: a cor 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; 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* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, como fase estacionária, e mistura de ácido fórmico anidro-ácido acético glacial-água-acetato de etila (11:11:27:100), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 30 µl da solução amostra e 10 µl da solução de referência, preparados como segue.

**Solução amostra:** ferver sob refluxo 1 g da droga pulverizada com 20 ml de etanol a 55% (V/V) por 20 minutos e filtrar.

**Solução referência:** dissolver 10 mg de rutina e 5 mg de ácido clorogênico em metanol e completar o volume com o mesmo solvente a 10 ml.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Deixar a placa secar em capela e examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma deverá apresentar mancha de coloração marrom, na mesma altura que a obtida com a solução referência da rutina (Rf aproximadamente 0,35) e mancha azul correspondente ao ácido clorogênico (Rf aproximadamente 0,55). O cromatograma obtido com a solução amostra deverá apresentar também mancha marrom (Rf aproximadamente 0,25), mancha azulada (Rf aproximadamente 0,30), duas manchas azuis correspondentes ao ácido clorogênico (Rf aproximadamente 0,55) e mancha vermelha junto ao fronte do solvente (Rf aproximadamente 0,95). Em seguida, nebulizar a placa com solução de difenilborato de aminoetanol a 1% (p/V)

em metanol e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a solução amostra deverá apresentar mancha verde (Rf aproximadamente 0,30), mancha laranja correspondente à rutina (Rf aproximadamente 0,35), mancha verde correspondente ao ácido clorogênico (Rf aproximadamente 0,55), mancha laranja-claro (Rf aproximadamente 0,60) e mancha verde (Rf aproximadamente 0,90). O cromatograma obtido com a solução amostra pode apresentar ainda, uma mancha de fluorescência amarelada logo abaixo da mancha correspondente à rutina e banda de fluorescência amarelada situada entre as manchas correspondentes à rutina e ao ácido clorogênico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha** (V.4.2.2). No máximo 3%.

**Determinação de água** (V.4.2.3.). No máximo 12%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4.). No máximo 10%.

## DOSEAMENTO

A. Determinar o teor de *Flavonóides totais*. Pesar exatamente cerca de 0,4 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 ml. Acrescentar 1 ml de uma solução aquosa de hexametilenotetramina 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 balão volumétrico de 100 ml, retornando o resíduo da droga e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionado de 20 ml de acetona. Colocar em refluxo, por 10 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução para o balão volumétrico de 100 ml. Repetir a operação. Após, completar o volume do balão volumétrico com acetona. Em funil de separação, tratar 20 ml desta solução com 20 ml de água e após, extrair com 15 ml de acetato de etila, repetindo-se por três vezes, com porções de 10 ml de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 ml de água, transferindo a seguir para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila (solução-mãe, SM). Pipetar 10 ml desta solução, adicionar 1 ml do reagente de cloreto de alumínio, diluindo-se em balão volumétrico de 25 ml com solução metanólica de ácido acético a 5% (V/V). Preparar o branco diluindo 10 ml da SM para 25 ml em balão volumétrico com solução metanólica de ácido acético a 5% (V/V). Após 30 minutos, medir a absorvância

da solução a 425 nm, em cubeta de 1 cm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a porcentagem de flavonóides totais segundo a fórmula:

$$TFT = \frac{A \times 62.500}{500 \times m \times (100 - PD)} \quad (\%; p/p)$$

Em que

A = absorvância medida;

m = massa da droga (g);

PD = perda por dessecação (%; p/p)

O resultado é fornecido em porcentagem (p/p) de flavonóides calculados como hiperosídeo ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

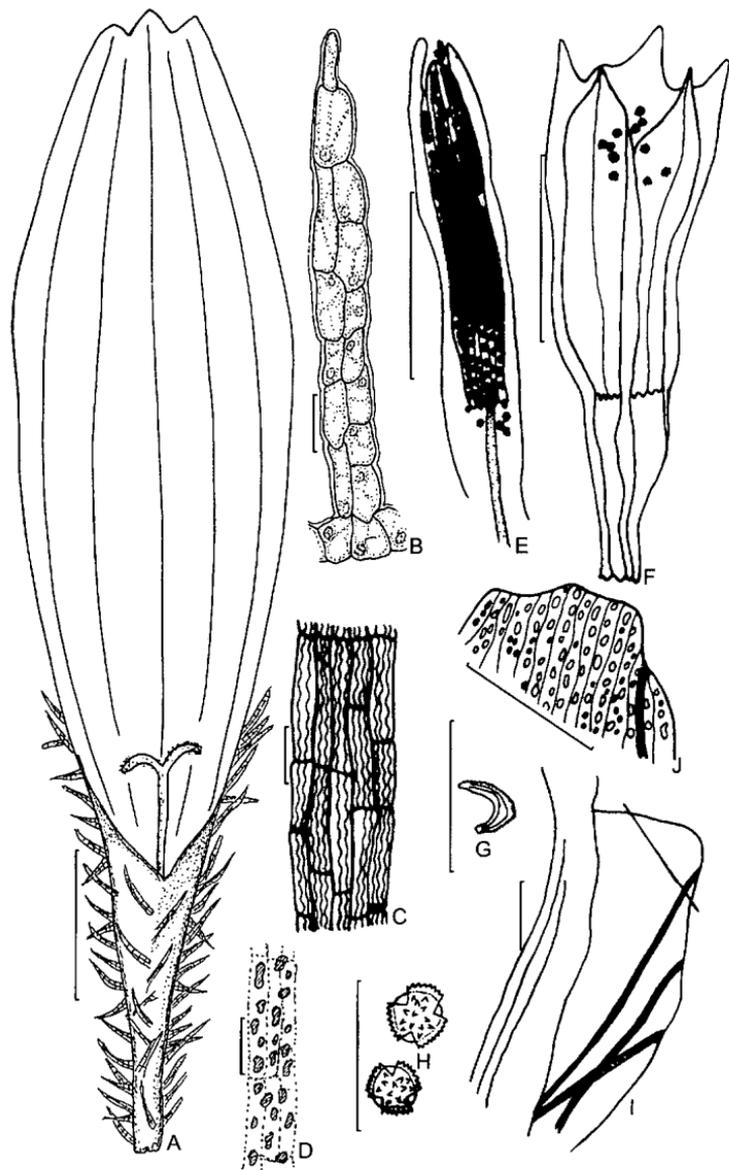
Em recipientes de vidro ou metal, bem-fechados, ao abrigo da luz e do calor.

---

#### XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Reagente de cloreto de alumínio

Dissolver 1 g de cloreto de alumínio com solução metanólica de ácido acético 5% (V/V), em balão volumétrico de 50 ml. Completar o volume.



*Calendula officinalis* L.

Figura 1: *Calendula officinalis* L. — A. flor pistilada lígulada; B. tricoma multicelular bisseriado do tubo da corola da flor lígulada; 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 tricólpados; I. fragmento de lígula; J. detalhe do parênquima com gotas de óleo na porção indicada em I. As réguas correspondem: A, B, C, D, G, H e J a 100  $\mu$ m; E, F e I a 500  $\mu$ m.

## CARBONATO DE LÍTIU

*Lithium carbonas*

Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

73,89

0749.01-X

Contém, no mínimo, 98,5 % e, no máximo, 100,5 % de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco.

**Solubilidade.** Levemente solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Quando umedecido com ácido clorídrico confere coloração vermelha à chama não luminosa.

B. Dissolver 0,2 g em 1 ml de ácido clorídrico. Evaporar até secura em banho-maria. O resíduo dissolve em 3 ml de etanol.

C. Responde às reações do íon carbonato (V.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Suspender 10 g da amostra em 30 ml de água e dissolver pela adição de 22 ml de ácido nítrico. Neutralizar com solução de hidróxido de sódio SR e diluir com água para 100 ml. A solução amostra é límpida e incolor.

**Cloreto (V.3.2.1).** Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*, utilizando 2,5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfato (V.3.2.2).** Dispersar 1,25 g da amostra em 5 ml de água e dissolver pela adição de ácido clorídrico 70% (p/V). Ferver por 2 minutos. Esfriar e adicionar solução de hidróxido de sódio SR até neutralização. Diluir para 25 ml com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Arsênio (V.3.2.5).** A 0,5 g de amostra, adicionar ácido sulfúrico 3,5 M até cessar a efervescência e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cálcio (V.3.2.7).** Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cálcio*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** Utilizar 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Ferro (V.3.2.4).** Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Magnésio (V.3.2.8).** Diluir 1 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 10 ml com água. Utilizar 6,7 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para magnésio*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Potássio.** Dissolver 1 g da amostra em 10 ml de ácido clorídrico 70% (p/V) e diluir para 50 ml com água. Utilizar como referência, solução de cloreto de potássio contendo 0,5 mg de potássio por ml. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de emissão atômica (V.2.23)*. Medir a intensidade de emissão em 766,5 nm. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Sódio.** Dissolver 1 g da amostra em 10 ml de ácido clorídrico 70% (p/V) e diluir para 50 ml com água destilada. Utilizar como referência, solução de cloreto de sódio contendo 0,5 mg de sódio por ml. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de emissão atômica (V.2.23)*. Medir a intensidade de emissão em 589 nm. No máximo 0,03% (300 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,5 g da amostra em 25 ml de ácido clorídrico *M SV*. Titular com solução de hidróxido de sódio *M SV* utilizando alaranjado de metila *SI* como indicador. Cada ml de ácido clorídrico *M SV* equivale a 36,95 mg de  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

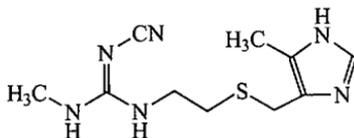
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

## CIMETIDINA

*Cimetidinum*C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S

252,34

0249.01-7

*N*-ciano-*N'*-metil-*N''*-([2-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metiltio]etil)guanidina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel etanol e praticamente insolúvel em diclorometano e em éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (V.2.2):** 139 °C a 144 °C. Se necessário, dissolver a substância em 2-propanol, evaporar até secara e determinar novamente a faixa de fusão.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 padrão, preparada de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 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 padrão.

**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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 13,5 *M*-metanol-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 padrão 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)* não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *solução (3)* e no máximo duas manchas podem ser mais intensas que a mancha principal obtida com a *solução (4)*. Para que o ensaio seja válido, o cromatograma obtido com a *solução (5)* deve apresentar mancha nitidamente visível.

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** Ferver 1 g da amostra com 20 ml de água, por 10 minutos. Filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler de 50 ml e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar, em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5)*. Dissolver 0,2 g de 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 25,23 mg de  $C_{10}H_{16}N_2S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico  $H_2$ .

## 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 (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, exibe máximo em 221 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 ml  
*Aparelhagem*: cesta, 100 rpm  
*Tempo*: 15 minutos

*Procedimento*: retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar, se necessário, e diluir com ácido sulfúrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 218 nm (V.2.14.-3), utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcu-

lar a quantidade de cimetidina dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cimetidina padrão, na concentração de 0,0005% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$  se dissolvem em 15 minutos.

## DOSEAMENTO

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. 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 (V.2.14.-3) das soluções resultantes 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.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

Cimetidina solução injetável é uma solução estéril de cloridrato de cimetidina em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$ .

**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 padrão e o mesmo solvente, para preparar solução na mesma concentração em cimetidina. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução padrão.

B. A solução injetável responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,8 a 6,0.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste. Utilizar o método de inoculação direta ou filtração por membrana.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 a 4 mg/kg num volume entre 0,5 e 10 ml/kg de peso do animal.

**DOSEAMENTO**

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 padrão. Medir as absorvâncias (V.2.14.-3) das soluções em 221 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M como branco. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{16}N_6S$  na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

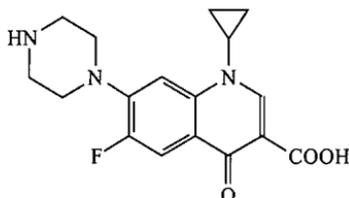
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipiente de dose simples de vidro tipo I, à temperatura ambiente e protegido da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CIPROFLOXACINO**  
*Ciprofloxacinum*



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

331,35

1463.01-2

Ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino ligeiramente amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em etanol e cloreto de metileno. Solúvel em ácido acético diluído.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 255 °C a 257 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de amostra dessecada 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 ciprofloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>,

como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1% (p/V) de amostra em hidróxido de amônio 6 M.

*Solução (2):* solução a 1% (p/V) de ciprofloxacino padrão em hidróxido de amônio 6 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar as manchas 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)*.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução a 2,5% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M é límpida a levemente opaca.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 1% (p/V) de amostra em ácido acético 0,1 M.

**Solução (2):** transferir 5 mg de ácido fluoroquinolônico padrão para um balão volumétrico de 50 ml contendo 0,05 ml de hidróxido de amônio 6 M e completar o volume com água. Transferir 2 ml desta solução para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha da *solução (1)* de mesmo *R<sub>f</sub>* da mancha principal da *solução (2)* não é maior em tamanho e intensidade que a mancha principal da *solução (2)*.

**Cloreto.** Pesar 0,5 g de amostra, adicionar 30 ml de água, agitar por 5 minutos e filtrar através de papel filtro isento de cloro. Transferir 15 ml do filtrado para um tubo de Nessler de 50 ml. Para outro tubo de Nessler transferir 10 ml de uma solução padrão de cloreto de sódio com concentração de 8,2 mg/ml, correspondendo a 5 mg/ml de cloro, adicionar 5 ml de água e misturar. Adicionar aos tubos da amostra e do padrão, 1 ml de ácido nítrico 2 M e misturar. Adicionar, em seguida, 1 ml de nitrato de prata 0,1 M e misturar. A turbidez exibida pela *preparação amostra* não excede àquela produzida pela *preparação padrão*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método II).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em estufa a vácuo a 120 °C, por 6 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5).** Dissolver 0,3 g de amostra em 80 ml de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 33,14 mg de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

**B. Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 octadecilsilano (3 mm a 10 mm), mantida a 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:** pesar, exatamente, cerca de 25 mg de amostra e transferir para um balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 0,2 ml de ácido fosfórico 7% (V/V). Completar o volume com a fase móvel e homogeneizar para obter concentração de 0,5 mg/ml.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 25 mg de ciprofloxacino padrão e transferir para um balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 0,2 ml de ácido fosfórico 7% (V/V). Completar o volume com a fase móvel e homogeneizar para obter concentração de 0,5 mg/ml.

**Solução de resolução:** dissolver na *solução padrão* quantidade da impureza de ciprofloxacino etilenodiamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter solução a 0,5 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 pratos teóricos/metro, os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,7 para a impureza da solução de resolução e 1,0 para o ciprofloxacino. O fator de 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 ml das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e solução amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS

Ciprofloxacino comprimidos contêm cloridrato de ciprofloxacino 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), 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. 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 padrão na concentração de 0,15% (p/V) em 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. Proceder conforme descrito no método B do *Doseamento*. O tempo de retenção do pico principal obtido com a solução amostra corresponde àquela do pico principal da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 das soluções em 272 nm (V.2.14.-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de cloridrato de ciprofloxacino na concentração de 0,0004% em ciprofloxacino (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  se dissolvem em 30 minutos.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *cloridrato de ciprofloxacino*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, exatamente, quantidade do pó equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino e transferir para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos. Completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

*Solução padrão*: pesar, em cloridrato de ciprofloxacino padrão, o 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 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

**A. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3).** 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. Utilizar cloridrato de ciprofloxacino padrão e água como solvente, para preparar solução na mesma concentração em ciprofloxacino. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B. Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 octadecilsilano ( $3 \mu m$  a  $10 \mu m$ ), mantida a  $30^\circ C$ ; fluxo da fase móvel de 1,5 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de ácido fosfórico 0,025 M com pH ajustado previamente com trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$  e acetonitrila (87:13).

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino para balão volumétrico de 500 ml, com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,25 mg/ml, utilizando água como solvente.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de ciprofloxacino padrão, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água de modo a obter solução a 0,25 mg/ml de ciprofloxacino.

**Solução de resolução:** dissolver na solução padrão quantidade da impureza de ciprofloxacino etilenodiamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter solução a 0,5 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 pratos teóricos/metro, os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,7 para a impureza da solução de resolução e 1,0 para o ciprofloxacino. O fator de 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, 20  $\mu l$  das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e solução amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Ciprofloxacino solução injetável é uma solução estéril 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 a ajuda de ácido láctico. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel  $GF_{254}$  como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-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 padrão 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 de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,5 a 4,6.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite da impureza ciprofloxacino etilenodiamina.** Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*. Calcular a porcentagem da impureza, a partir do cromatograma obtido com a *solução amostra*, pela expressão:  $100 [0,7 Ri / (0,7 Ri + Rc)]$ , onde 0,7 é o fator de resposta entre a impureza e o ciprofloxacino,  $Ri$  é a resposta do pico da impureza e

$Rc$  é a resposta do pico de ciprofloxacino. No máximo 0,5%.

**Conteúdo de ácido láctico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido equipado com 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 sulfonato na forma hidrogenada (7 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 acetonitrila (85:15).

*Solução amostra*: utilizar a solução injetável não diluída.

*Solução padrão*: solução a 0,8 mg/ml de lactato de sódio padrão em água.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 5 000 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 das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade, em mg, de  $C_3H_6O_3$  por ml da solução injetável pela expressão:  $(90,08/112,07) (C) (Ra/Rp)$ , em que 90,08 e 112,07 são as massas moleculares do ácido láctico e do lactato de sódio, respectivamente,  $C$  é a concentração, em mg/ml, de padrão de lactato de sódio, e  $Ra$  e  $Rp$  são as respostas dos picos obtidos com a solução amostra e padrão, respectivamente. O valor obtido está entre 0,288 e 0,325 mg de  $C_3H_6O_3$  por mg de ciprofloxacino rotulado.

**Conteúdo de dextrose** (se presente). Transferir 50 ml de 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 (V.2.8). A quantidade, em g, de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  em 100 ml de solução injetável é calculada pela expressão:

2 (1,0425  $\alpha$ ). O valor obtido está entre 4,75 e 5,25 g de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  por 100 ml de solução injetável.

**Conteúdo de cloreto de sódio** (se presente). Transferir 10 ml da solução injetável para um erlenmeyer, diluir com água até aproximadamente 150 ml, adicionar 1,5 ml de cromato de potássio SI, 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 está entre 85,5 mg e 94,5 mg.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste. Usar o método de filtração por membrana.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, de uma solução contendo 20 mg/ml de ciprofloxacino, em água para injetáveis.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *cloridrato de ciprofloxacino*. Preparar solução amostra e solução padrão como descrito a seguir.

**Solução amostra:** transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino para balão volumétrico de 500 ml, com auxílio de 400 ml de água, homogeneizar e completar o volume com o mesmo diluente. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4  $\mu$ g/ml, 8  $\mu$ g/ml e 16  $\mu$ g/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

**Solução padrão:** pesar, em cloridrato de ciprofloxacino padrão, o 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 4  $\mu$ g/ml, 8  $\mu$ g/ml e 16  $\mu$ g/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14.-3). Diluir a solução injetável em água, de modo a obter concentração de cerca de 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino. Utilizar cloridrato de ciprofloxacino padrão e água como solvente, para preparar solução na mesma concentração em ciprofloxacino. As soluções devem ser mantidas ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm, utilizando água para o ajuste do zero.

Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

B. Por  *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 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 acetonitrila (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 a fase móvel.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de ciprofloxacino padrão 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 (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)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 aproximadamente 0,7 para a impureza da solução de resolução e 1,0 para o ciprofloxacino. O fator de 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  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e solução amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, em local fresco e protegidos da luz. Evitar congelamento.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Ciprofloxacino solução oftálmica é uma solução aquosa, estéril de cloridrato de ciprofloxacino. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-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 solução oftálmica em água, para obter solução a 0,3% (p/V) de ciprofloxacino.

*Solução (2)*: solução a 0,35% (p/V) de cloridrato de ciprofloxacino padrão 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)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,5 a 5,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste. Usar o método de filtração por membrana.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *cloridrato de ciprofloxacino*, preparando solução amostra e solução padrão como descrito a seguir.

*Solução amostra*: utilizar volume da solução oftálmica correspondente a 40 mg de ciprofloxacino,

transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

*Solução padrão*: pesar, em cloridrato de ciprofloxacino padrão, o 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 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 octadecililano (3 µm a 10 µm), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel 1,5 ml/minuto.

*Fase móvel*: mistura de fosfato de tetrabutilamônio 0,005 M com pH ajustado previamente com ácido fosfórico para 2,0 e metanol (75:25).

*Solução amostra*: utilizar volume da solução oftálmica correspondente a 6 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com água para obter concentração de 0,12 mg/ml de ciprofloxacino.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, quantidade de cloridrato de ciprofloxacino padrão e diluir em água para obter concentração de 0,12 mg/ml de ciprofloxacino.

*Solução de resolução*: dissolver na *solução padrão* uma quantidade da impureza ciprofloxacino etilenodiamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter solução a 0,01 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 2 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para a impureza da solução de resolução e de 1,0 para o ciprofloxacino. A reso-

lução entre o pico da impureza e o pico do ciprofloxacino não é menor do que 1,5. 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  da solução amostra a partir dos picos obtidos com as soluções amostra e padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**CLORETO DE POTÁSSIO**  
*Kalii chloridum*

KCl

74,55

1023.05-5

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

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó branco cristalino ou cristais incolores.

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

**IDENTIFICAÇÃO**

A. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon potássio (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução de cloreto de potássio a 10% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono é límpida e incolor.

**Acidez ou alcalinidade.** Adicionar 0,1 ml de azul de bromotimol SI a 50 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*. Não é necessário mais que 0,5 ml de solução de ácido clorídrico 0,01 M SV ou de solução de hidróxido de sódio 0,01 M SV para promover a viragem do indicador.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

**Brometos.** Diluir 1 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 50 ml com água. A 5 ml desta solução, adicionar 2 ml de vermelho de fenol SR, 1 ml de cloramina 0,01% (p/V) em água, recentemente preparada e homogeneizar. Após 2 minutos adicionar 0,15 ml de solução de tiosulfato de sódio 0,1 M, misturar e diluir com água para 10 ml. A absorvância

(V.2.14) da solução, medida em 590 nm, utilizando água para o ajuste do zero não é maior do que a da solução padrão, preparada do mesmo modo e, ao mesmo tempo, utilizando 5 ml de solução de brometo de potássio a 0,3% (p/V). No máximo 0,1%.

**Iodetos.** Umedecer 5 g da amostra pela adição, gota a gota, da mistura recém-preparada de 0,15 ml da solução de nitrato de sódio 10% (p/V), 2 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, 25 ml de amido SI e 25 ml de água. Examinar à luz do dia após 5 minutos. Não se desenvolve coloração azul.

**Sulfato** (V.3.2.2). Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Bário.** A 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 5 ml de água e 1 ml de ácido sulfúrico 5,5% (V/V). Após 15 minutos qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a da mistura de 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e 6 ml de água.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). Utilizar 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro** (V.3.2.4). Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Magnésio e metais alcalino-terrosos** (V.3.2.9). Utilizar 10 g da amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para magnésio e metais alcalino-terrosos*. O volume de edetato de sódio 0,01 M SV utilizado não deve exceder 5 ml. No máximo 0,02% (200 ppm), calculados como cálcio.

**Sódio.** Exigido para cloreto de potássio destinado à preparação de soluções para uso parenteral ou soluções para hemodiálise. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de emissão atômica* (V.2.23). Utilizar as soluções descritas a seguir e medir as intensidades de emissão em 589 nm. No máximo 0,1% (1 000 ppm).

*Solução amostra:* dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

*Solução referência:* dissolver em água destilada 0,5084 g de cloreto de sódio, previamente dessecado entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas e diluir para 1 000 ml com o mesmo solvente (0,2 mg de sódio por ml). Diluir se necessário.

**Alumínio** (V.3.2.10). Exigido para cloreto de potássio destinado à preparação de soluções para hemodiálise. Dissolver 4 g da amostra em 100 ml de água e adicionar 10 ml de solução tampão acetato pH 6,0. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para alumínio*. Utilizar como solução de referência mistura de 2 ml de solução padrão de alumínio (2 ppm), 10 ml de solução tampão acetato pH 6,0 e 98 ml de água. Para o branco utilizar mistura de 10 ml da solução tampão acetato pH 6,0 e 100 ml de água. No máximo 0,0001% (1 ppm).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 1,3 g em água destilada e diluir para 100 ml com o mesmo solvente. A 10 ml desta solução adicionar 50 ml de água, 5 ml de ácido nítrico a 20% (p/V), 25 ml da solução de nitrato de prata 0,1 M SV e 2 ml de ftalato de dibutila e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV, utilizando 2 ml de solução de sulfato férrico amoniacal a 10% (p/V) como indicador, agitando vigorosamente, até a viragem do indicador. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 7,46 mg de KCl.

#### EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

O rótulo do recipiente deve indicar se a substância pode ser utilizada na preparação de soluções para uso parenteral ou para hemodiálise.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Vermelho de fenol SR

*Preparação* - Adicionar 25 ml da solução A à solução B. Se necessário, ajustar o pH da mistura para 4,7.

*Solução A:* dissolver 33 mg de vermelho de fenol em 1,5 ml de hidróxido de sódio a 8,5% (p/V) e diluir para 100 ml com água.

*Solução B:* dissolver 25 mg de sulfato de amônio em 235 ml de água, adicionar 105 ml de hidróxido de sódio a 8,5% (p/V) e 135 ml de ácido acético a 12% (p/V).

### Azul de bromotimol SI

*Preparação* - Dissolver 50 mg de azul de bromotimol em mistura de 4 ml de hidróxido de sódio 0,02 M e 20 ml de etanol e completar o volume para 100 ml com água.

## CLORETO DE SÓDIO

*Natrii chloridum*

NaCl

58,44

1113.07-0

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

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou cristais incolores.

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

### IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 20% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono é límpida e incolor.

**Acidez ou alcalinidade.** A 20 ml da solução descrita 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 SV ou de hidróxido de sódio 0,01 M para promover a viragem do indicador.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

**Brometos.** A 1 ml da solução descrita em *Aspecto da solução*, adicionar 4 ml de água, 2 ml de vermelho de fenol SR e 1 ml de cloramina 0,01% (p/V), recentemente preparada. Homogeneizar imediatamente. Após 2 minutos adicionar 0,15 ml de solução de tiosulfato de sódio 0,1 M, misturar e diluir para 10 ml com água. A absorvância (V.2.14) desta solução, medida em 590 nm, utilizando água para o ajuste do zero, não é maior do que a da solução padrão, preparada ao mesmo tempo e da mesma maneira, utilizando

do 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 de mistura de 5 ml de solução a 1% (p/V) de sulfato ferroso amoniacal em solução a 0,25% (p/V) de ácido sulfúrico e 95 ml de sulfato ferroso 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 10% (p/V), 2 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, 25 ml de amido SI e 25 ml de água. Examinar à luz do dia após 5 minutos. Não se desenvolve coloração azul.

**Fosfatos (V.3.2.11).** Diluir 2 ml da solução descrita em *Aspecto da solução* para 100 ml com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para fosfatos*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Sulfato (V.3.2.2).** Utilizar 3 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,025% (250 ppm).

**Arsênio (V.3.2.5).** Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Bário.** A 2,5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 7,5 ml de água e 1 ml de ácido sulfúrico 5,5% (V/V). Após 15 minutos qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a da mistura de 2,5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e 8,5 ml de água.

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** Diluir 10 ml da solução descrita em *Aspecto da solução* para 20 ml com água. Utilizar 10 ml desta solução e pros-

seguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro** (V.3.2.4). Utilizar 2,5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Magnésio e metais alcalino-terrosos** (V.3.2.9). Utilizar 10 g da amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para magnésio e metais alcalino-terrosos*. O volume de edetato de sódio 0,01 M SV utilizado não deve exceder 2,5 ml. No máximo 0,01% (100 ppm), calculados como cálcio.

**Potássio**. *Exigido para cloreto de sódio destinado à preparação de soluções para uso parenteral ou soluções para hemodiálise*. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de emissão atômica* (V.2.23 - Método I). Utilizar as soluções descritas a seguir e medir as intensidades de emissão em 768 nm. No máximo 0,05% (500 ppm)

*Solução amostra*: dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

*Solução referência*: dissolver em água destilada 1,144 g de cloreto de potássio, previamente dessecado entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas e diluir para 1 000 ml com o mesmo solvente (600 mg de potássio por ml). Diluir se necessário.

**Alumínio** (V.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 solução tampão acetato pH 6,0. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para alumínio*. Utilizar como solução de referência mistura de 2 ml da solução padrão de alumínio (2 ppm), 10 ml de solução tampão de 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).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 1 g em água e diluir para 100 ml com o mesmo solvente. A 10 ml desta solução adicionar 50 ml de água, 5 ml de ácido nítrico a 20% (p/V), 25 ml de nitrato de prata 0,1 M SV e 2 ml de flalato de dibutila, homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV, utilizando 2 ml da solução de sulfato férrico amoniacal a 10% (p/V) como indicador agitando, vigorosamente, até a viragem do indicador. 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

O rótulo do recipiente deve indicar se a substância pode ser utilizada na preparação de soluções para uso parenteral ou para hemodiálise.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Vermelho de fenol SR

*Preparação* - Adicionar 25 ml da solução A à solução B. Se necessário, ajustar o pH da mistura para 4,7.

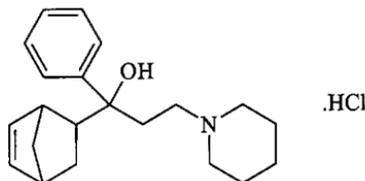
*Solução A*: dissolver 33 mg de vermelho de fenol em 1,5 ml de hidróxido de sódio a 8,5% (p/V) e diluir para 100 ml com água.

*Solução B*: dissolver 25 mg de sulfato de amônio em 235 ml de água, adicionar 105 ml de hidróxido de sódio a 8,5% (p/V) e 135 ml de ácido acético a 12% (p/V).

### Azul de bromotimol SI

*Preparação* - Dissolver 50 mg de azul de bromotimol em mistura de 4 ml de hidróxido de sódio 0,02 M e 20 ml de etanol e completar o volume para 100 ml com água.

**CLORIDRATO DE BIPERIDENO**  
*Biperideni hydrochloridum*



$C_{21}H_{29}NO.HCl$

347,93

0129.02-X

Cloridrato de  $\alpha$ -biciclo[2.2.1]hepta-5-eno-2-il- $\alpha$ -fenil-1-piperidinopropanol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco e praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, pouco solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em éter etílico, etanol e clorofórmio.

tivas absorvâncias, calculadas em relação à substância dessecada, no comprimento de onda de absorvância máxima, em cerca de 275 nm, não diferem mais que 3%.

**C.** Dissolver cerca de 20 mg em 5 ml de ácido fosfórico. Produz-se coloração verde.

**D.** Uma alíquota de 5 ml de solução a 0,2% (p/V) responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão** (V.2.2): funde a 275 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 do cloridrato de biperideno padrão.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução 0,1% (p/V) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de cloridrato de biperideno padrão. As respec-

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno-metanol-ácido acético glacial (45:8:4), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20  $\mu$ l de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em etanol-água (1:1).

*Solução (1):* solução a 0,25% (p/V) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,005% (p/V) de cloridrato de biperideno padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Expor a placa por 10 minutos a vapores de iodo em cuba fechada previamente equilibrada, tendo ao fundo cristais de iodo. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105° C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5) Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g de amostra e dissolver em 80 ml de ácido acético glacial, aquecendo ligeiramente, se necessário. Esfriar, adicionar 1 gota de cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) e 10 ml de acetato de mercúrio a 6% (p/V) em ácido acético glacial. Titular com solução de ácido perclórico 0,1 M SV até viragem para azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções

necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,793 mg de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparkinsoniano, anticolinérgico.

## CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS

Contêm, 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* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de álcool isopropílico-hidróxido de amônio 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) do padrão 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 (V.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

F. BRAS. IV, 2001

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,1 M, 500 ml  
*Aparelhagem*: pás, 50 rpm  
*Tempo*: 45 minutos

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada de cloridrato de biperideno padrão em metanol e diluir com o mesmo solvente de modo a obter concentração de cerca de 0,8 mg/ml. Pipetar 10 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Pipetar 5 ml da última solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M.

*Solução amostra*: após realização do teste, utilizar porções filtradas do meio de dissolução.

*Branco*: utilizar ácido clorídrico 0,1 M.

*Procedimento*: determinar, previamente, utilizando 25 ml de cada uma das *soluções*, (*padrão*, *amostra* e *branco*) o volume de hidróxido de sódio 0,1 M necessário para ajustar potenciometricamente o pH para 5,3. Transferir, separadamente, para funis de separação, 25 ml das *soluções padrão*, *amostra* e *branco*. Adicionar, respectivamente, a cada funil, o volume de hidróxido de sódio 0,1 M determinado anteriormente no ajuste de pH. Adicionar 5 ml da solução tampão fosfato-púrpura de bromocresol SR. Extrair com 15 ml de clorofórmico, exatamente medidos, agitando vigorosamente por 4 minutos. Recolher o extrato clorofórmico, filtrando em papel de filtração lenta. Medir as absorvâncias das soluções em 408 nm (V.2.14.-3), utilizando a preparação *branco* para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da preparação padrão.

*Tolerância*: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para balão volumétrico de 50 ml, quantidade, exatamente pesada, do pó, equivalente a cer-

ca de 4 mg de cloridrato de biperideno. Adicionar 12,5 ml de água, submeter ao ultra-som por 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e, finalmente, aquecer em banho de vapor por mais 15 minutos. Resfriar, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar em papel de filtro adequado, desprezando os primeiros mililitros.

*Solução padrão:* transferir cerca de 80 mg de cloridrato de biperideno padrão, exatamente pesados, para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver com metanol, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 10 ml da solução anterior para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 25 ml de água, completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Branco:* preparar mistura de metanol-água (3:1).

*Procedimento:* transferir, separadamente, para funis de separação, 5 ml das soluções *amostra*, *padrão* e *branco*. Adicionar, em cada funil, 10 ml de

solução tampão fosfato-púrpura de bromocresol SR. Extrair com 20 ml de clorofórmio, agitando vigorosamente por 2 minutos. Após a separação das fases, filtrar cada extrato clorofórmico, sobre algodão com sulfato de sódio anidro, recolhendo em balão volumétrico de 50 ml. Repetir a operação com mais 20 ml de clorofórmio. Lavar o filtro com clorofórmio, coletando os filtrados no mesmo balão. Completar o volume com clorofórmio e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 408 nm (V.2.14.-3), utilizando a preparação *branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$  na amostra a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

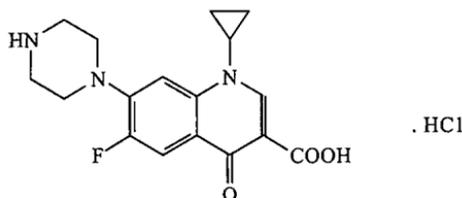
---

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Solução tampão fosfato-púrpura de bromocresol SR

*Preparação* - Dissolver 38 g de fosfato de sódio monobásico e 2 g de fosfato de sódio dibásico anidro em água, em balão volumétrico de 1 000 ml, completar o volume com água e homogeneizar. Ajustar o pH da solução para  $5,3 \pm 0,1$ , com hidróxido de sódio ou ácido fosfórico, se necessário (*solução A*). Dissolver 400 mg de púrpura de bromocresol em 30 ml de água, adicionar 6,3 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e diluir com água para 500 ml (*solução B*). No dia de sua utilização adicionar a um funil de separação iguais volumes da *solução A*, *solução B* e clorofórmio. Agitar e desprezar a fase orgânica. Repetir a extração com igual volume de clorofórmio até que a camada orgânica se apresente incolor. Utilizar a fase aquosa.

## CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO

*Ciprofloxacini hydrochloridum*C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O

385,85

1463.02-0

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl

367,81

Cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl, em relação à substância anidra.

Água (V.2.20.1). Entre 4,7% e 6,7%.

## DESCRICÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino amarelo pálido.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Solubilidade.** Solúvel em água, levemente solúvel em metanol e ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona, acetato de etila e cloreto de metileno.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Impurezas inorgânicas** (V.3.2). Cumprir o teste.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 ciprofloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

**Ácido fluorquinolônico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Saturar a cuba com hidróxido de amônio por 15 minutos. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das seguintes soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

B. 0,1 g da amostra responde à reação (2) do íon cloreto (V.3.1.1).

**Solução (1):** solução a 1% (p/V) de amostra em água.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,0 a 4,5. Determinar em solução a 2,5% (p/V) em água livre de dióxido de carbono.

**Solução (2):** solução a 0,01% (p/V) de cloridrato de ciprofloxacino padrão contendo 0,05 ml de hidróxido de amônio 6 M em água.

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).

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17), pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Microorganismo*: *Staphylococcus epidermis* ATC12228

*Meios de cultura*: meio de cultura número 1, para manutenção do microorganismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra*: manter o procedimento de preparação citado na monografia.

*Solução padrão*: manter o procedimento de preparação citado na monografia.

*Procedimento*: adicionar 20 ml de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, juntar 5 ml de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17.1), adicionando aos cilindros 0,2 ml das soluções recentemente preparadas.

*Solução amostra*: pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 ml com auxílio de 120 ml de água destilada. Agitar por 30 minutos e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), como diluente.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 20 mg de cloridrato de ciprofloxacino padrão, transferir para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4) utilizando 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

octadecilsilano, mantida a 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 acetonitrila (87:13).

*Solução amostra*: pesar, exatamente, cerca de 0,1 g de amostra, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 200 ml utilizando a fase móvel como solvente. Agitar até solubilização, completar o volume e homogeneizar.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 25 mg de cloridrato de ciprofloxacino padrão, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 ml utilizando a fase móvel como solvente. Agitar até solubilização, completar o volume e homogeneizar.

*Solução de resolução*: dissolver na *solução padrão* quantidade da impureza ciprofloxacino etileno-diamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter *solução* a 0,5 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,7 para a impureza da *solução* de resolução e 1,0 para o cloridrato de ciprofloxacino. A resolução entre os picos do cloridrato de ciprofloxacino e da impureza não é inferior a 6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,5%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µl das *soluções amostra* e *padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$  na *solução amostra* a partir das respostas obtidas para *solução padrão* e *solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

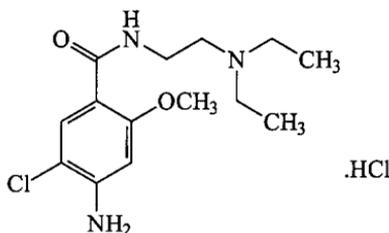
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA  
*Metoclopramidi hydrochloricum*



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$   
 $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$

354,27  
 336,25

0833.02-9

Monocloridrato de 4-amino-5-cloro-*N*-(2-dietilaminoetil)-2-metoxibenzamida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais ou pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol, pouco solúvel em cloroeto de metileno, praticamente insolúvel em éter.

#### 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 (V.2.14-4) 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 metoclopramida padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Examinar, sob luz ultravioleta, o cromatograma obtido no ensaio de *Substâncias relacionadas*, an-

tes de nebulizar com a solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução (2) corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a solução (3).

**C.** Dissolver cerca de 2 mg da amostra em 2 ml de água. Prosseguir como descrito para a reação de identificação de *Amina aromática primária* (V.3.1.1).

**D.** Diluir 1 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 2 ml com água. A solução responde às reações do íon cloroeto (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 25 ml com o mesmo solvente. A solução é límpida e incolor.

**pH** (V.2.19). 4,5 e 6,0. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio-dioxano-metanol-cloroeto de metileno (2:10:14:90). Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,4 g da amostra em metanol e diluir para 10 ml com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 1 ml da *solução (1)* para 10 ml com metanol.

**Solução (3):** dissolver 20 mg de cloridrato de metoclopramida padrão em metanol e diluir para 5 ml com o mesmo solvente.

**Solução (4):** diluir 5 ml da *solução (1)* para 100 ml com metanol. Diluir 1 ml desta solução para 10 ml com metanol.

**Solução (5):** dissolver 10 mg de *N,N*-dietiletilenodiamina em metanol e diluir para 50 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha no cromatograma obtido com a *solução (1)*, exceto a mancha principal, não deve ser mais intensa do que a mancha obtida com a *solução (4)*. Nebulizar com solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído SR e deixar secar ao ar. Qualquer mancha no cromatograma obtido com a *solução (1)* que não tenha sido visualizada sob luz ultravioleta não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma da *solução (5)*.

**Metais pesados** (V.3.2.3). Utilizar 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água** (V.2.20.1). 4,5% a 5,5%. Determinar em 0,5 g de amostra.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra 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 acompanhando a titulação potenciométrica. Anotar o volume de hidróxido de sódio 0,1 *M* SV gasto entre os dois pontos de inflexão. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 *M* SV equivale a 33,63 mg de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### *N,N*-dietiletilenodiamina

*Fórmula e massa molecular* -  $C_8H_{18}N_2$  - 116,2

*Descrição* - Líquido de aparência levemente oleosa, incolor ou levemente amarelado, com forte odor amoniacal, irritante para a pele, olhos e membranas mucosas.

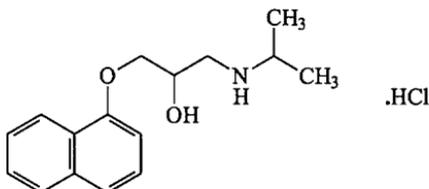
*Características físicas* - Densidade: 0,827. Faixa de ebulição 145 °C a 147 °C.

*Água* (V.2.20.1) - Determinar em 0,5 g. No máximo 1,0%.

### *p*-Dimetilaminobenzaldeído SR

*Preparação* - Dissolver 0,2 g de *p*-dimetilaminobenzaldeído em 20 ml de etanol e adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico. Agitar com carvão ativo e filtrar. Preparar imediatamente antes do uso.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL  
*Propranololi hydrochloridum*



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

295,80

1063.02-2

Cloridrato de ( $\pm$ )-1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-2-propanol

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

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco, inodoro, sabor amargo e de aspecto cristalino ou amorfo.

**Solubilidade.** Solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico.

Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 163 °C a 166 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada a 105 °C por 4 horas 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 ml de água, transferir para funil de separação e alcalinizar com 3 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar, extrair com 10 ml de

clorofórmio, agitando intensamente. Coletar a camada clorofórmica e lavar a camada aquosa com 3 ml de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e lavar com 5 ml de água. Filtrar sobre sulfato de sódio anidro e evaporar até *secura*. Secar o resíduo à pressão reduzida a 60 °C por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 do resíduo, obtido após tratamento idêntico, realizado com 0,1 g de cloridrato de propranolol padrão.

C. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,004% (p/V) em metanol exibe máximos de absorção em 290, 306 e 319 nm, sendo as absorvâncias próximas de 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

D. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*, utilizando mistura de metanol-amônia concentrada (99:1) como fase móvel e soluções a 1% (p/V) da amostra e do padrão, em metanol. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução amostra corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução padrão.

E. O ponto de fusão do resíduo obtido no teste B de *Identificação* é cerca de 94 °C (V.2.2).

F. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 6,0. Determinar em solução a 1,0% (p/V).

**Acidez e alcalinidade.** Dissolver 0,2 g da amostra em água livre de dióxido de carbono e completar com água para 20 ml. 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.

**Poder rotatório específico** (V.2.8).  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ . Determinar em solução aquosa a 4% (p/V) da substância dessecada.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno-metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções metanólicas, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 10 % (p/V) da amostra.

**Solução (2):** solução a 0,02 % (p/V) da amostra.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, observar sob luz ultravioleta (254 nm) e marcar as manchas. Nebulizar com solução contendo anisaldeído-ácido acético glacial-metanol-ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método I). No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

**A. Por titulação em meio não-aquoso** (V.3.4.5). Dissolver 0,5 g da amostra em mistura de 50 ml de ácido acético glacial e 10 ml de acetato mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final

potiometricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta). Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml do ácido perclórico 0,1 M equivale a 29,580 mg de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

**B. Por cromatografia líquida de alta eficiência.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1,5 ml/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 0,5 g de dodecil sulfato 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 levar ao ultra-som por 5 minutos. Completar com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 25 ml, diluir com metanol, homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 µm.

**Solução padrão:** transferir, exatamente, cerca de 50 mg de propranolol padrão para balão volumétrico de 50 ml com metanol, obtendo solução a 1 mg/ml. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 25 ml, completar com metanol, homogeneizar e filtrar.

**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. Diluir com metanol, homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 µm.

A resolução entre a procainamida e o cloridrato de propranolol não é menor que 2,0 e o fator de cauda do padrão não excede 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser superior a 2%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  na solução amostra, a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

## 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 1 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 (V.2.14.-4) 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 padrão.

B. O ponto de fusão do resíduo obtido no teste A de *Identificação* é de, aproximadamente, 94 °C (V.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 (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para balão de 100 ml, adicionar 5 ml de ácido clorídrico 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 padrão e medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm (V.2.14.-3), 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 (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 1% (V/V), 100 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 1% (V/V), até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 289 nm (V.2.14.-3), 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 solução padrão na concentração de 0,004% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (T) 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* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de tolueno-metanol-amônia concentrada

(80:20:01) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, respectivamente, 100, 20 e 100 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1% (p/V) de cloridrato de propranolol padrão em metanol.

*Solução (2):* solução a 0,02% (p/V) cloridrato de propranolol padrão 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, observar sub luz ultravioleta (254 nm) e marcar as manchas. Nebulizar com solução contendo anisaldeído-acido acético glacial-metanol-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)*.

#### DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. 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 padrão em metanol e medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (V.2.14.-3), utilizando metanol como branco. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Por *cromatografia líquida de alta eficiência*. 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 ultra-som 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.

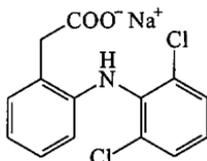
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## DICLOFENACO SÓDICO

*Diclofenacum natricum* $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ 

318,13

0398.03-9

2-[(2,6-Diclorofenil)amino]benzenoacetato de sódio

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , em relação à substância dessecada.

obtido com a solução amostra corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco a levemente amarelado, pouco higroscópico.

C. Dissolver 0,2 g da amostra em 50 ml de metanol e adicionar 1 ml de ácido nítrico. Produz-se coloração vermelha.

**Solubilidade.** Levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno.

D. Dissolver 0,06 g da amostra em 0,5 ml de metanol e adicionar 0,5 ml de água. A solução responde às reações do íon sódio (V.3.1.1.-5).

## ENSAIOS DE PUREZA

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (V.2.2):** aproximadamente 280 °C, com decomposição.

**Aspecto da solução.** A solução utilizada no teste D de Identificação não é, significativamente, menos límpida do que um volume igual de metanol.

**pH (V.2.19):** 6,5 a 8,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 diclofenaco sódico padrão, preparado de maneira idêntica.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método B de Doseamento.

**Solução amostra:** dissolver quantidade da amostra em diluente, de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 0,75 mg/ml.

B. Proceder conforme descrito no método B de Doseamento. O tempo de retenção do pico principal

**Solução padrão:** dissolver quantidade do padrão de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona em metanol, de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 0,8 mg/ml. Diluir esta solução no diluente, de modo a obter solução contendo cerca de 4 µg/ml.

**Solução de resolução:** preparar como descrito no método B de *Doseamento*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular as porcentagens individuais das impurezas presentes, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona, pela expressão:  $(CIA/RaRp)$ , em que:  $C$  é a concentração em µg/ml de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona;  $A$  é quantidade em µg/ml de diclofenaco sódico encontrado na *solução amostra* utilizada no método B de *doseamento*;  $Ra$  é a resposta individual de cada impureza da *solução amostra*, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona, e  $Rp$  é área do pico do padrão de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona. A porcentagem máxima tolerada é de 0,2% para cada impureza individual, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e de, no máximo, 0,5% para a soma de todas as impurezas presentes.

**Absorção de luz.** Uma solução a 5% (p/V) da amostra em metanol é límpida a levemente amarelada e a absorvância em 440 nm é, no máximo, 0,05.

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método II).** Pesar 2 g da amostra em um béquer de borossilicato de 100 ml. Incinerar a 500 °C ou 600 °C. Se o resíduo não se apresentar completamente branco após incineração, adicionar quantidade suficiente de peróxido de hidrogênio para solubilizar o resíduo e aquecer até completa evaporação. Repetir o procedimento até obter resíduo completamente branco. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* iniciando a partir de "...esfriar, adicionar 4 ml de ácido clorídrico 6M...". No máximo, 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 105 °C e 110 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5).** Dissolver 0,25 g da amostra em 30 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 31,813 mg de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ .

**B. Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4),** utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octilsilano (5 µm); fluxo da fase móvel de 1,0 ml/minuto.

**Fase móvel:** solução tampão fosfato pH 2,5-metanol (70:30);

**Solução tampão fosfato pH 2.5:** misturar iguais volumes de solução de ácido fosfórico 0,01 M e solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M. Se necessário, ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,2$ .

**Dilúente:** preparar mistura de metanol-água (70:30).

**Solução amostra:** dissolver quantidade exatamente pesada da amostra no *dilúente*, de modo a obter solução contendo cerca de 0,75 mg/ml e diluir, quantitativamente, com o *dilúente* para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada do padrão de diclofenaco sódico em *dilúente*, de modo a obter solução contendo cerca de 0,75 mg/ml e diluir, quantitativamente, com o *dilúente* para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

**Solução de resolução:** preparar uma solução no *dilúente*, contendo 20 µg/ml de ftalato de dietila, 7,5 µg/ml do padrão de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e 0,75 mg/ml do padrão de diclofenaco sódico.

A eficiência da coluna não é inferior a 16 000 pratos teóricos/metro; os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,5 para o ftalato de dietila, 0,6 para o 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e 1 para o diclofenaco sódico. A resolução entre o ftalato de dietila e a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona não é menor que 2,2 e entre a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e o diclofenaco sódico não é menor que 6,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  na solução amostra 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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório.

## DICLOFENACO SÓDICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ . Devem apresentar revestimento gastro-resistente.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Remover o revestimento e pulverizar 10 comprimidos. Pesar o equivalente a 0,15 g de diclofenaco sódico, adicionar 0,5 ml de ácido acético e 15 ml de metanol. Deixar a suspensão em banho de ultra-som por 15 minutos e agitar durante 1 minuto. Filtrar e recolher o filtrado em 15 ml de água. Filtrar o sólido formado sob pressão reduzida, lavá-lo com quatro porções de 5 ml de água e secá-lo a 105 °C por 2 a 3 horas. Solubilizar 50 mg de diclofenaco sódico padrão em 5 ml de metanol, adicionar 0,5 ml de ácido acético, 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 (V.2.14.-4) do resíduo obtido a partir dos comprimidos, 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 do resíduo obtido a partir do diclofenaco sódico padrão.

B. Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*. O tempo de retenção do pico principal obtido com a *solução amostra* corresponde àquele do pico principal obtido com a *solução padrão*.

C. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 350 nm, de solução a 0,001% (p/V) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de uma solução similar do diclofenaco sódico padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste de desintegração para comprimidos com revestimento entérico.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder conforme descrito no método A de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Etapa ácida*

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelhagem:* pás, 50 rpm  
*Tempo:* 2 horas

*Procedimento:* após o teste, retirar os comprimidos ou a maior porção deles do interior da cuba, adicionar em cada uma, 20 ml de hidróxido de sódio 5 M e homogeneizar por 5 minutos. Em seguida, retirar alíquotas do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm, utilizando solução contendo ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 5 M (9:2) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão preparada como descrito a seguir. Pesar exatamente cerca de 68 mg de diclofenaco sódico padrão e transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 ml contendo 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até completa solubilização, completar o volume com água destilada e homogeneizar. Transferir 2 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com solução contendo ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de

Critérios de aceitação para etapa ácida

Estágio	Número de unidades testadas	Critérios de aceitação
E <sub>1</sub>	6	Nenhum valor individual é superior 10% do teor rotulado
E <sub>2</sub>	6	A média das 12 unidades (E <sub>1</sub> + E <sub>2</sub> ) não é superior a 10% e nenhum valor individual é superior a 25% do teor rotulado
E <sub>3</sub>	12	A média das 24 unidades (E <sub>1</sub> + E <sub>2</sub> + E <sub>3</sub> ) não é superior a 10% e nenhum valor individual é superior a 25% do teor rotulado

sódio 5 M (9:2) e homogeneizar. Esta solução contém 0,00136 % (p/V) de diclofenaco sódico padrão.

**Tolerância:** não mais que 10% (T) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  se dissolvem em 2 horas. Devem ser cumpridas as exigências especificadas na tabela de critérios de aceitação para a etapa ácida.

#### Etapa básica

**Meio de dissolução:** tampão fosfato pH 6,8, 900 ml  
**Aparelhagem:** pás, 50 rpm  
**Tempo:** 45 minutos

**Tampão fosfato pH 6,8:** dissolver 76 g de fosfato de sódio tribásico em água para obter 1 000 ml de solução. Misturar 250 ml desta solução com 750 ml de ácido clorídrico 0,1 M e, se necessário, ajustar o pH para  $6,8 \pm 0,05$  com ácido clorídrico 2 M ou hidróxido de sódio 2 M.

**Procedimento:** utilizar os mesmos comprimidos submetidos à etapa ácida. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão fosfato pH 6,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão preparada como descrito a seguir. Pesar exatamente cerca de 68 mg do diclofenaco sódico padrão e transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 ml contendo 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até completa solubilização, completar o volume com água destilada e homogeneizar. Transferir 3 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com o meio de dissolução e homogeneizar. Esta solução contém 0,00204 % (p/V) de diclofenaco sódico padrão.

**Tolerância:** não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  se dissolvem em 45 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Por *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar as mesmas condições descritas no método B de *Doseamento* na monografia de *diclofenaco sódico*.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de diclofenaco sódico para balão volumétrico de 100 ml.

Adicionar cerca de 50 ml de *diluyente*. Deixar em banho de ultra-som por 15 minutos, completar o volume com o *diluyente*, homogeneizar e filtrar.

**Solução padrão:** proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *diclofenaco sódico*.

**Solução de resolução:** proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *diclofenaco sódico*.

**Procedimento:** proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *diclofenaco sódico*. A porcentagem máxima tolerada é de 1% para cada impureza individual, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e de, no máximo, 1,5% para a soma de todas as impurezas presentes.

#### DOSEAMENTO

**A. Por espectrofotometria no ultravioleta** (V.2.14.-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar cerca de 100 ml de metanol. Deixar a solução em banho de ultra-som por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,00125% (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  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**B. Por cromatografia líquida de alta eficiência** (V.2.17.4). Utilizar as mesmas condições descritas no método B de *Doseamento* na monografia de *diclofenaco sódico*.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de diclofenaco sódico para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar cerca de 50 ml de *diluyente*. Deixar em banho de ultra-som por 15 minutos, completar o volume com o *diluyente*, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o *diluyente* para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada do padrão de diclofenaco sódico no *diluyente*, de modo a obter solução contendo cerca de 0,75 mg/ml. Diluir, sucessivamente, com o *diluyente* para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

*Solução de resolução:* preparar conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia de *diclofenaco sódico*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 50 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com as soluções amostra e padrão.

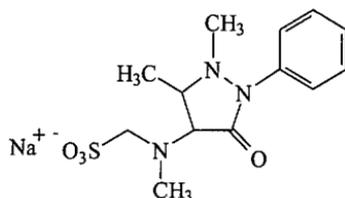
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**DIPIRONA**  
*Dipironum*



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$   
 $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$

351,36  
333,34

0439.01-0

Sal sódico monohidratado do ácido [(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanosulfônico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, quase branco e inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em metanol, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A 2 ml de solução aquosa a 5% (p/V) adicionar 4 ml de ácido clorídrico e aquecer até a ebulição. Desprendem-se vapores sulfurosos. Transferir 0,5 ml da solução aquecida para tubo de ensaio e, em seguida, adicionar 0,5 ml de formaldeído e 1 ml do reagente de Schiff. Desenvolve-se coloração violeta.

**B.** Misturar 50 mg com 1 ml de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). A solução inicialmente desenvolve coloração azul, que desaparece rapidamente passando a vermelha intensa.

**C.** A 2 ml de solução aquosa 5% (p/V) adicionar 0,2 ml de ácido nítrico 6 M e 0,1 ml de nitrito de sódio

0,1% (p/V). Desenvolve-se coloração azul, que, em seguida, desaparece. Adicionar 0,5 ml de nitrato de prata 5% (p/V). Forma-se um precipitado branco, que se dissolve por agitação. A solução torna-se turva e se colore novamente de azul, passando lentamente para verde e depois para amarelo, com precipitação de prata metálica.

**D.** A 0,5 g da amostra adicionar 1 ml de ácido clorídrico 6 M. Aquecer em chama oxidante. A chama adquire coloração amarela intensa.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto e cor 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. Imediatamente após a preparação, comparar 5 ml da solução com 5 ml da solução padrão, descrita a seguir. A cor não é mais intensa que a da solução padrão de cor.

*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 hexaidratado com 3,2 ml de ácido clorídrico 1 M e completar o volume com água para 100 ml.

**Solução (2):** dissolver 6,5 g de cloreto cobaltoso hexaidratado 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 e cor 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.

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfato (V.3.2.2).** No máximo 0,1% (1 000 ppm).

**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%.

**Perda por dessecação.** Determinar em 0,25 g da amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No mínimo 4,9% e no máximo 5,3%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 50 ml de água. Adicionar 3 ml de ácido acético 6% (V/V) e titular com solução de iodo 0,05 M SV em temperatura abaixo de 20 °C, utilizando amido SI como indicador. Cada ml de iodo 0,05 M SV equivale a 16,67 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$  ou a 17,57 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de Schiff

**Preparação** - Dissolver 1 g de fucsina básica em 600 ml de água gelada, adicionar 100 ml de sulfito monossódico 20% (p/V). Resfriar externamente com gelo, sob agitação. Adicionar, lentamente, 10 ml de ácido clorídrico, diluir com água para 1 000 ml e filtrar. Se a solução escurecer, agitar com 0,2 a 0,3 g de carvão ativado até descoloração, filtrando imediatamente. Se ainda permanecer coloração rósea, adicionar 2 a 3 ml de ácido clorídrico e agitar.

**Conservação** - Deixar em repouso durante 12 horas antes da utilização, mantida ao abrigo da luz.

## DIPIRONA 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. Adicionar a 0,5 g do pó, algumas gotas de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelha intensa.

**B.** Misturar 0,5 g do pó dos comprimidos com algumas gotas de persulfato de potássio 10% (p/V). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 500 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 258 nm (V.2.14.-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão, na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 70% (T) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3%.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,25 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 17,57 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 SOLUÇÃO INJETÁVEL**

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 injetável, adicionar 2 ml de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelha intensa.

B. A 2 ml da solução injetável, adicionar 2 ml de persulfato de potássio 10% (p/V). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

C. Responde às reações do íon sódio.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 6,1 a 7,1.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

Transferir volume da solução injetável 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 de vidro tipo I, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## 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 solução oral responde aos testes A e B de *Identificação* na monografia de *dipirona solução injetável*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). 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  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

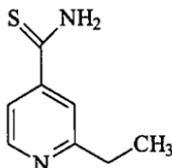
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**ETIONAMIDA**  
*Ethionamidum*



$C_8H_{10}N_2S$

166,25

0506.01-X

2-Etil-4-piridinocarboxioamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{10}N_2S$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó amarelo brilhante e com odor leve a moderado de sulfeto.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol e em propilenoglicol e pouco solúvel em clorofórmio e em éter etílico.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 158 °C a 164 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada por 18 horas, sob sílica-gel e pressão reduzida 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 etionamida padrão, preparada de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra

obtida no método B de *Doseamento* exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução de etionamida padrão.

**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** (V.2.19). 6,0 a 7,0. Determinar em suspensão a 1% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, descritas a seguir, preparadas em acetona.

*Solução (1):* solução a 2% (p/V) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,01% (p/V) da amostra.

*Solução (3):* solução a 0,004% (p/V) da amostra.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que aquela

obtida com a *solução (2)* e não mais que uma mancha secundária obtida com a *solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)*.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em 50 ml de ácido acético glacial e adicionar 3 gotas de cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem para laranja ou 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 16,625 mg de  $C_8H_{10}N_2S$ .

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Dissolver 0,1 g da amostra em metanol e completar o volume para 100 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 resultantes em 290 nm (V.2.14.-3), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_8H_{10}N_2S$  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  $C_8H_{10}N_2S$ . Devem ser revestidos (revestimento açucarado).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,125 g de etionamida com 25 ml de éter etílico, por 2 ou 3 minutos. Filtrar e deixar evaporar o filtrado à temperatura ambiente. Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução obtida no método B do *Doseamento* exibe máximo de absorção em 290 nm.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Utilizar ácido clorídrico 0,1 M. No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol (9:1), como fase

móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó, equivalente a 0,6 g de etionamida, com 20 ml de metanol. Adicionar metanol para completar 25 ml e filtrar.

**Solução (2):** diluir um volume da *solução (1)* para 200 volumes com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar e observar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *solução (2)*.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar magneticamente, por 15 minutos, quantidade de pó, exatamente pesado, equivalente a cerca de 0,25 g de etionamida com 60 ml de ácido acético glacial. Adicionar 0,5 ml de anidrido acético e 4 gotas de cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem para laranja ou 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 16,625 mg de  $C_8H_{10}N_2S$ .

**B.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para balão volumétrico de 250 ml, quantidade exatamente pesada, do pó, equivalente a cerca de 0,1 g de etionamida. Adicionar 200 ml de metanol, submeter ao banho de ultra-som por 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar em papel de filtro, desprezando os primeiros 20 ml. Transferir 5 ml do filtrado para balão volumétrico de 200 ml, completar o volume com metanol e homogeneizar. Preparar solução de etionamida padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes 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.

## EXTRATOS

### *Extracta*

#### DEFINIÇÃO

Extratos são preparações de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir do material vegetal ou animal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tal como inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento.

Os extratos são preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente adequado. Após a extração, materiais indesejáveis podem ser eliminados.

#### OBTENÇÃO

##### *Percolação*

Reduzir o material a ser extraído a partículas de tamanho adequado, misturar com parte do solvente preconizado para a extração e deixar em repouso por tempo não inferior a uma hora. Transferir o material umedecido para o percolador e percolar lentamente com o solvente preconizado, tomando o cuidado de verificar que o material no percolador esteja sempre coberto por solvente. A velocidade, o tempo e a temperatura de percolação, devem ser determinadas previamente para cada tipo de material vegetal. O

resíduo de extração pode ser prensado e o líquido resultante da prensagem reunido ao percolado.

##### *Maceração*

Exceto quando prescrito diferentemente, reduzir o material a ser extraído a partículas de tamanho adequado, misturar com o solvente especificado e deixar em repouso, em recipiente fechado, pelo tempo determinado na monografia. Ao final do processo, o extrato é separado do resíduo e o resíduo prensado, reunindo-se o líquido resultante da prensagem com o extrato.

#### OBTENÇÃO DE EXTRATOS PADRONIZADOS

Extratos padronizados são extratos em que o teor de um ou mais constituintes é ajustado a valores previamente definidos. O ajuste do teor dos constituintes pode ser obtido por diluição do extrato com o solvente utilizado na extração ou com extratos mais diluídos, obtidos com o mesmo material e solvente, pela adição de materiais inertes ou por concentração. A concentração até a consistência e/ou teor de constituintes desejados é realizada por processos usuais, geralmente sob pressão reduzida, e em temperatura na qual a degradação dos constituintes do extrato é ausente ou mínima.

## EXTRATOS FLUIDOS

### *Extracta fluida*

#### DEFINIÇÃO

Extratos fluidos são preparações líquidas nas quais, exceto quando especificado diferentemente, uma parte do extrato, em massa ou volume, corresponde a uma parte, em massa, da droga seca, utilizada na sua preparação. Se necessário, os extratos fluidos podem ser padronizados, em termos de concentração do solvente, teor de constituintes ou resíduo seco. Se necessário, podem ser adicionados de conservantes inibidores do crescimento microbiano.

#### OBTENÇÃO

Os extratos fluidos podem ser obtidos por percolação, maceração ou por dissolução de extratos secos ou moles utilizando como solvente unicamente etanol, água ou misturas etanol/água de proporção adequada. Se necessário, o extrato obtido pode ser filtrado. Qualquer que seja o processo de obtenção, os extratos fluidos apresentam composição e características comparáveis. A formação de um ligeiro sedimento durante a armazenagem é aceitável, desde que a composição do extrato não sofra modificações significativas.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Densidade relativa** (V.3.3.1). Quando for o caso, os extratos fluidos devem cumprir com os limites prescritos na monografia.

**Determinação de álcool** (V.3.4.8). Determinar teor de álcool em extratos fluidos obtidos com etanol ou misturas etanol/água. O teor de álcool deve cumprir o especificado na monografia.

**Determinação de metanol e 2-propanol** (V.4.3.1). A não ser quando especificado diferentemente, os extratos fluidos devem conter não mais de 0,05% (V/V) de metanol e não mais de 0,05% (V/V) de 2-propanol.

**Resíduo seco.** Transferir 2 ml ou 2 g de extrato fluido para pesa-filtros ou placa de Petri, medindo, aproximadamente, 50 mm em diâmetro e 30 mm de altura. Evaporar até *secura* em banho-maria e dessecar em estufa à 100 °C–105 °C por 3 horas. Deixar esfriar em dessecador, sobre pentóxido de fósforo e pesar. Calcular o resíduo seco em porcentagem sobre a massa ou sobre o volume.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

- O rótulo deve conter as seguintes informações:
- nome da droga que deu origem ao extrato;
  - se o extrato foi preparado com droga fresca (quando for o caso);
  - composição do solvente e o teor de etanol em porcentagem (V/V) no solvente utilizado na preparação;
  - quando for o caso o teor de etanol em porcentagem (V/V) no produto final;
  - teor de princípios ativos e/ou relação droga/extrato final;
  - nome e concentração de conservantes antimicrobianos adicionados.

**EXTRATOS MOLES***Extracta spissa***DEFINIÇÃO**

Os extratos moles são preparações de consistência pastosa obtidos por evaporação parcial do solvente utilizado na sua preparação. São obtidos utilizando-se como solvente unicamente etanol, água ou misturas etanol/água de proporção adequada. Apresentam no mínimo 70% de resíduo seco (p/p). Os extratos moles podem ser adicionados de conservantes para inibir crescimento microbiano.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Resíduo seco.** Pesar rapidamente em pesa-filtro ou em placa de Petri medindo aproximadamente 50 mm em diâmetro e 30 mm de altura, 2 g de extrato mole. Evaporar até *secura* em banho-maria e dessecar em estufa à 100 °C – 105 °C por 3 horas. Deixar esfriar no dessecador, sobre pentóxido de fósforo e pesar. Calcular o resíduo seco em porcentagem sobre a massa. Alternativamente, determinar o resíduo seco em 2 g de extrato mole em balança de determinação de umidade.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Armazenar em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

**ROTULAGEM**

- O rótulo deve conter as seguintes informações:
- nome da droga que deu origem ao extrato;
  - nome e quantidade do material inerte utilizado;
  - se o extrato foi preparado com droga fresca (quando for o caso);
  - composição do solvente e o teor de etanol em porcentagem (V/V) no extrato líquido que lhe deu origem;
  - teor de princípios ativos e/ou relação droga/extrato final;
  - nome e concentração de conservantes antimicrobianos adicionados.

## EXTRATOS SECOS

### *Extracta sicca*

#### DEFINIÇÃO

Extratos secos são preparações sólidas obtidas pela evaporação do solvente utilizado na sua preparação. Apresentam, no mínimo, 95% de resíduo seco, calculados como percentagem de massa. Os extratos secos podem ser adicionados de materiais inertes adequados.

Os extratos secos padronizados têm o teor de seus constituintes ajustado pela adição de materiais inertes adequados ou pela adição de extratos secos obtidos com a mesma droga utilizada na preparação.

Quando necessário, a monografia poderá prescrever realização de ensaio limite para o solvente utilizado na preparação.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Resíduo seco.** Pesar rapidamente, numa placa de Petri medindo, aproximadamente, 50 mm em diâmetro e 30 mm de altura, 0,50 g de extrato seco finamente pulverizado. Dessecar em estufa a 100 °C–105 °C por

3 horas. Deixar esfriar no dessecador, sobre pentóxido de fósforo e pesar. Calcular o resíduo seco em percentagem sobre a massa.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes hermeticamente fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

O rótulo deve conter:

- nome da droga que deu origem ao extrato;
- nome e quantidade do material inerte utilizado;
- se o extrato foi preparado com droga fresca (quando for o caso);
- nome do solvente e o teor de etanol em percentagem (V/V) no solvente utilizado na preparação;
- teor de princípios ativos e/ou relação droga/ extrato final.

## FLUORETO DE SÓDIO

*Natrii fluoridum*

NaF

41,99

1113.23-2

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

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco e inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, insolúvel em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir 1 g 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 para o íon sódio (V.3.1.1.-5).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 2 g da amostra em 40 ml de água numa 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 adquirir coloração rosa, deve tornar-se incolor pela adição de no máximo 0,5 ml de ácido sulfúrico 0,05 M. Se nenhuma coloração aparecer, adicionar, no máximo, 2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Desenvolve-se coloração rosa que persiste por 15 segundos.

**Fluorossilicato.** Aquecer a solução neutralizada, obtida no ensaio de *Acidez e 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.** 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 uma preparação contendo 0,2 ml de ácido clorídrico 0,01 M, obtida nas mesmas condições. No máximo 0,012% (120 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método I).** 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 temperatura tão baixa quanto possível, até que todo ácido sulfúrico tenha sido expelido. Dissolver o resíduo em 20 ml de água, neutralizar a solução com hidróxido de amônio usando fenolftaleína SI. Adicionar 1 ml de ácido acético glacial, diluir com água para 35 ml e filtrar. Usar o filtro para o ensaio. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 150°C, por 4 horas. No máximo 1%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra, adicionar 5 ml de anidrido acético e 20 ml de ácido acético glacial e aquecer brandamente até completa dissolução. Deixar esfriar e adicionar 20 ml de dioxano. Adicionar 3 gotas de cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) 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 equivale a 4,199 mg de NaF.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

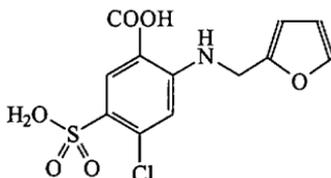
ROTULAGEM

CLASSE TERAPÊUTICA

Observar a legislação vigente.

Profilático dental.

**FUROSEMIDA**  
*Furosemidum*



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

330,75

0612.01-4

Ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzóico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel em etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico-químicas**

*Ponto de fusão* (V.2.2): em torno de 210 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) de uma 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 padrão. As absorvâncias das soluções padrão e amostra em 271 nm não diferem mais que 3%, quando calculadas em relação à substância dessecada.

**C.** Dissolver cerca de 5 mg 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 1 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)etilendiamina 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 metanol, 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 nitrito 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 se-

guida, adicionar 1 ml de solução de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina 0,5% (p/V) e diluir para 25 ml com água destilada. Realizar ensaio em branco, em paralelo, nas mesmas condições, 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** (V.3.2.1). A 1 g da amostra, adicionar 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** (V.3.2.2). A 2 g da amostra, acrescentar 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** (V.3.2.3 - Método II). Utilizar 1 g de amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.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 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 (V.2.14.-3), na faixa de 220 nm a 340 nm, da solução final obtida no *Doseamento* exibe máximos de absorção em 228 nm e 271 nm.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 (V.2.14.-3), 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.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 com tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 271 nm (V.2.14-3), uti-

lizando 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 padrão na concentração de 0,0008% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) 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.

## 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 (V.2.14.-3), 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  $C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Transferir, para balão volumétrico de 100 ml, volume da solução injetável equivalente a 20 mg de furosemida, 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 (V.2.14.-3), na faixa de 220 nm a 340 nm, da solução obtida, exibe máximos em 228 nm e 271 nm.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 8,0 a 9,3.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aminas primárias aromáticas livres.** Pipetar volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de furosemida, transferir para balão volumétrico de 25 ml, 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

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de furosemida a 0,2 mg/ml em solução fisiológica.

## DOSEAMENTO

Pipetar volume da solução injetável equivalente a 20 mg de furosemida, transferir para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir 5 ml do filtrado para 100 ml com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração em hidróxido de sódio 0,1 M. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$  na solução injetável a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 580$ , em 271 nm.

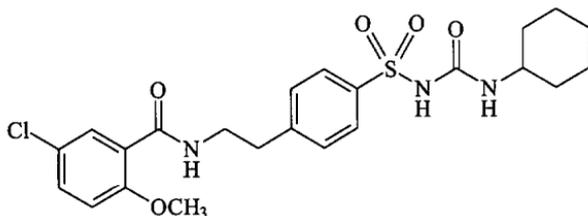
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**GLIBENCLAMIDA**  
*Glibenclamidum*



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

494,01

0621.01-3

5-Cloro-*N*-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamido

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em dimetilformamida, ligeiramente solúvel em diclorometano, pouco solúvel em etanol, metanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 169 °C a 174 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 glibenclamida padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 50 mg da amostra em metanol, submeter ao banho de ultra-som, se necessário, e completar o volume com metanol para 50 ml. Transferir 10 ml

da solução 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 (V.2.14.-3) na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução final, 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.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução* (1) corresponde em posição, tamanho e coloração à mancha principal obtida no cromatograma com a *solução* (3).

**D.** Ferver 50 mg da amostra com 1 ml de hidróxido de sódio 6 *M*. Os vapores que se despreendem após evaporação da água mudam, de vermelho para azul, o papel tornassol umedecido e 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. Incinerar a mistura por 10 minutos, esfriar, adicionar ao resíduo 10 ml de água quente, agitar por um minuto e filtrar. O filtrado responde às reações dos íons cloreto e sulfato (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cor da solução** (V.2.12). Uma solução a 1% (p/V) em etanol, preparada com aquecimento, é límpida e incolor.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-cicloexano-etanol-ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 2% (p/V) da amostra em mistura de clorofórmio-metanol (1:1).

**Solução (2):** solução a 0,004% (p/V) da amostra em mistura de clorofórmio-metanol (1:1).

**Solução (3):** dissolver 0,2 g de glibenclamida padrão em 10 ml de metanol e aquecer sob refluxo por 10 minutos.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*. O teste só é válido se o cromatograma obtido com a *solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 6 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g de amostra e dissolver em 100 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. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 49,401 mg de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

#### 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  $C_{23}H_{28}ClN_3O_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar em gral quantidade de pó equivalente a cerca de 20 mg de glibenclamida com 20 ml de mistura de cloreto de metileno-acetona (20:10). Filtrar e evaporar o filtrado à temperatura ambiente. Secar o resíduo obtido a 105 °C por duas horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 glibenclamida padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 230 a 350 nm, da solução obtida no *Doseamento* exibe máximos em 275 nm e 300 nm.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, tamanho e coloração à mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Pesar individualmente e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 1 ml de ácido clorídrico 0,5 M e agitar até o comprimido se desintegrar. Adicionar 30 ml de metanol, submeter ao banho de ultra-som por 15 minutos e, em seguida,

agitar mecanicamente por mais 15 minutos. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Filtrar. Preparar a solução padrão e o branco conforme descrito no *Doseamento*. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 300 nm (V.2.14.-3), utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_3S$  em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.-1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-ciclohexano-etanol-ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa 10 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* misturar em gral quantidade de pó dos comprimidos equivalente a 40 mg de glibenclamida com 20 ml de mistura de cloreto de metileno-acetona (20:10) e filtrar. Evaporar o filtrado até secar à temperatura não excedente a 40 °C e sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo em 4 ml de clorofórmio-metanol (1:1).

*Solução (2):* solução a 0,024% (p/V) de glibenclamida padrão em clorofórmio-metanol (1:1).

*Solução (3):* solução a 1% (p/V) de glibenclamida padrão em clorofórmio-metanol (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 200 ml, quantidade do pó, exatamente pesada, equivalente a cerca de 20 mg de glibenclamida. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico 0,5 M e agitar. Adicionar 100 ml de metanol e submeter ao banho de ultra-som por 15

minutos e, em seguida, agitar mecanicamente por mais 15 minutos. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Filtrar. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de glibenclamida padrão e transferir para balão volumétrico de 50 ml, dissolver em 35 ml de metanol e submeter ao banho de ultra-som por 15 minutos. Agitar mecanicamente por mais 15 minutos. Completar com metanol. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 1 ml de ácido clorídrico 0,5 *M* e agitar. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 300 nm (V.2.14.-3) utilizando mistura de ácido clorídrico 0,5 *M* e

metanol (1:49) para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

*Magnesium hydroxidum*

Mg(OH)<sub>2</sub>

58,32

0756.06-7

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Mg(OH)<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

lavado com ácido acético diluído e calcinado a 600 °C, não pesa mais do que 5 mg. No máximo 1%.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco, fino, amorfo, inodoro.

**Cloreto** (V.3.2.1). Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,1% (1 000 ppm).

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Solúvel em soluções de ácidos diluídos.

**Sulfato** (V.3.2.2). Utilizar 2 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,5% (5 000 ppm).

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A suspensão aquosa da amostra apresenta reação alcalina quando adicionada de fenolftaleína SI.

**Arsênio** (V.3.2.5). Utilizar 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**B.** Dissolver cerca de 15 mg da amostra em 2 ml de ácido nítrico SR e neutralizar com solução diluída de hidróxido de sódio SR. Esta solução responde às reações do íon magnésio (V.3.1.1)

**Cálcio** (V.3.2.7). Diluir 1,3 ml da solução descrita em *Aspecto da solução* para 150 ml com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cálcio*, utilizando 15 ml da solução amostra. No máximo 1,5%.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra na mistura de 50 ml de ácido acético e 50 ml de água. Apenas uma leve efervescência deve ser observada. Ferver por 2 minutos e diluir para 100 ml com ácido acético diluído. Filtrar através de funil de vidro sinterizado, previamente calcinado e tarado. A solução é límpida e incolor.

**Metais pesados** (V.3.2.3-2- Método D). Dissolver 1 g da amostra em 5 ml de ácido clorídrico diluído e agitar com 25 ml de metilisobutilcetona. Deixar em repouso, separar a camada aquosa e evaporar até secura. Dissolver o resíduo em 15 ml de água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* utilizando 12 ml da solução anterior. Preparar o padrão utilizando solução padrão de chumbo (2 ppm). No máximo 0,003% (30 ppm).

**Substâncias solúveis.** Misturar 2 g da amostra com 100 ml de água e ferver por 5 minutos. Filtrar ainda quente, através de funil de vidro sinterizado, deixar esfriar e diluir para 100 ml com água. Evaporar 50 ml do filtrado à secura e dessecar entre 100 °C e 105 °C. O resíduo não pesa mais do que 20 mg. No máximo 2%.

**Ferro** (V.3.2.4). Dissolver 0,15 g da amostra em 5 ml de ácido clorídrico diluído e diluir para 10 ml com água destilada. Utilizar 5 ml e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,07% (700 ppm).

**Substâncias insolúveis em ácido acético.** Qualquer resíduo obtido em *Aspecto da solução*, após

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 2%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 0,5 g da amostra. Aquecer, gradativamente, até 900 °C e calcinar até peso constante. De 30,0% a 32,5%.

**DOSEAMENTO**

Dissolver 0,1 g da amostra em 2 ml de ácido clorídrico 2 M e proceder conforme descrito para magnésio em *Titulações complexométricas* (V.3.4.4). Cada ml de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 5,832 mg de  $Mg(OH)_2$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados.

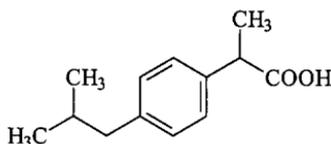
**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CATEGORIA TERAPÊUTICA**

Antiácido.

**IBUPROFENO**  
*Ibuprofenum*



$C_{13}H_{18}O_2$

206,28

0687.01-4

Ácido (±)- $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{13}H_{18}O_2$ , em relação à substância anidra.

tância anidra, nos comprimentos de onda de 264 e 273 nm, não diferem mais que 3%.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** 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.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (3)* corresponde em tamanho, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *solução (4)*.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Limpidez da solução (IV.-3).** A solução a 10% (p/V) em etanol é límpida.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão (V.2.2):* 75 °C a 78 °C.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-hexano-acetato de etila-ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5  $\mu$ l de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas, em diclorometano.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de uma dispersão 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

*Solução (1):* solução a 10% (p/V) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,1% (p/V) da amostra.

*Solução (3):* solução a 0,5% (p/V) da amostra.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 240 a 300 nm, de uma solução a 0,025% (p/V) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de ibuprofeno padrão. As respectivas absorvâncias, calculadas em relação à sub-

*Solução (4):* solução a 0,5% (p/V) de ibuprofeno padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, pulverizar com solução de

*p*-dimetilaminobenzaldeído, aquecer em estufa a 100 °C por 5 minutos e pulverizar com solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/V). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**Poder rotatório** (V.2.8). + 0,05° a - 0,05°, determinado em solução a 2,5% (p/V) em metanol.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.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 seis gotas

de solução etanólica de fenolfaleína a 1% (p/V) e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até 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, antiinflamatório.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído

*Preparação* - Dissolver 1 g de *p*-dimetilaminobenzaldeído em 100 ml de etanol e adicionar 10 ml de ácido clorídrico.

## 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. Extrair quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno com 20 ml de acetona, filtrar e evaporar o filtrado até secura em corrente de ar, sem aquecimento. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 ibuprofeno padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Recristalizar o resíduo obtido no teste A de Identificação com éter de petróleo (ponto de ebulição de 40 °C a 60 °C). O ponto de fusão (V.2.2) é cerca de 75 °C.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 7,2, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 150 rpm  
*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em tampão fosfato pH 7,2 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 221 nm (V.2.14.-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{18}O_2$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ibuprofeno

padrão na concentração de 0,002% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 70% (T) 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-hexano-acetato de etil-ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa 5 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* extrair quantidade de pó equivalente a 0,2 g de ibuprofeno com três porções de 10 ml de clorofórmio, filtrar, evaporar 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, pulverizar com solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído, aquecer em estufa a 100 °C por 5 minutos e pulverizar com solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/V). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

**Água** (V.2.20.1). No máximo 5%.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Extrair 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 com três porções de 10 ml de clorofórmio. Evaporar o filtrado em banho de vapor. Dissolver o resíduo assim obtido em 50 ml de etanol, previamente neutralizado, com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando solução etanólica de fenolftaleína a 1% (p/V) 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  $C_{13}H_{18}O_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

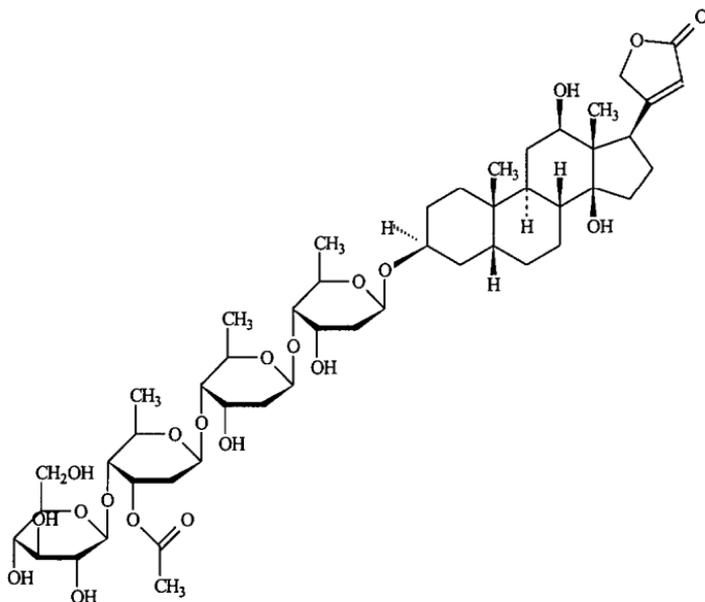
Observar a legislação vigente.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído**

*Preparação* - Dissolver 1 g de *p*-dimetilaminobenzaldeído em 100 ml de etanol e adicionar 10 ml de ácido clorídrico.

LANATOSÍDEO C  
*Lanatosidum C*



$C_{49}H_{76}O_{20}$

985,13

0732.01-X

3 $\beta$ , 5 $\beta$ , 12 $\beta$ -[*O*- $\beta$ -D-glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-(*O*-acetil-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil)-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil)oxil]-12, 14-diidroxicard-20(22)-enolídeo.

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{49}H_{76}O_{20}$ , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelo, higroscópico e inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol, dioxano e piridina anidra, insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

Constantes físico-químicas

*Poder rotatório específico* (V.2.8): +32° a +35,5°. Determinar, em solução a 2% (p/V) em metanol, em relação à substância dessecada.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada, 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 lanatosídeo C padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Substâncias Relacionadas*. A mancha principal obtida com a *solução (2)* 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 60% (V/V) e adicionar 0,1 ml de solução etanólica a 2% (p/V) de ácido 3,5-dinitrobenzóico 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 a 10,5% (p/V). Adicionar, cuidadosamente, sem agitar, 2 ml de ácido sulfúrico. Deixar em repouso. Um anel castanho, não avermelhado, se desenvolve na interface e 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 e incolor.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno-etanol-cloreto de metileno-água (60:30:20:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 ml de cada uma das soluções, recentemente preparadas em metanol, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 2% (p/V) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,2% (p/V) da amostra.

*Solução (3):* solução a 0,2% (p/V) de lanatosídeo C padrão.

*Solução (4):* solução a 0,03% (p/V) de lanatosídeo C padrão.

*Solução (5):* solução a 0,02% (p/V) de lanatosídeo C padrão.

*Solução (6):* solução a 0,01% (p/V) de lanatosídeo C padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com solução etanólica de ácido sulfúrico a 5% (V/V). No cromatograma obtido com a *solução (1)* nenhuma mancha secundária é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (4)*, não mais que três manchas são mais intensas do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (6)*, e não mais que uma destas manchas é mais intensa do que a obtida com a *solução (5)*.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 0,5 g de amostra, em estufa à pressão reduzida a 105 °C, com pentóxido fosforoso e pressão de 1,5 a 2,5 kPa, até peso constante. No máximo 7,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 0,1 g de amostra. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em etanol. Completar o volume 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, na temperatura de 19 °C a 21 °C, por 40 minutos, ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções amostra e padrão resultantes, em 484 nm (V.2.14.-3), utilizando mistura de 5 ml de etanol e 3 ml de solução de picrato de sódio alcalino SR para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{49}H_{76}O_{20}$  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

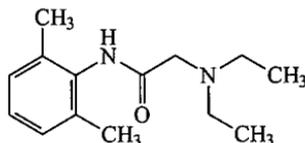
Glicosídeo cardiotônico.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Picrato de sódio alcalino SR

*Preparação* - A 10 ml de solução de hidróxido de sódio a 5% (p/V), adicionar 20 ml de solução de ácido pícrico a 1% (p/V) e completar o volume para 100 ml com água.

**LIDOCAÍNA**  
*Lidocainum*



$C_{14}H_{22}N_2O$

234,34

0739.01-4

2-(Dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{22}N_2O$ , em relação à substância anidra.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** 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.

**C.** 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 solução de ácido pícrico a 1% (p/V). O precipitado lavado com água e dessecado apresenta temperatura de fusão (V.2.2) ao redor de 230 °C, com decomposição.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 66 °C a 70 °C.

**D.** A cerca de 5 mg da amostra adicionar 0,5 ml de ácido nítrico fumegante. Evaporar até secura em banho-maria, esfriar e dissolver o resíduo em 5 ml de acetona. Adicionar 0,2 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M. Desenvolve-se coloração verde.

**IDENTIFICAÇÃO**

*O teste de identificação B pode ser omitido se forem realizados os testes A, C, D e E. Os testes de identificação C, D e E podem ser omitidos se forem realizados os testes A e B.*

**E.** 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.

**A.** Determinar a faixa de fusão na amostra não dessecada. O valor encontrado está na faixa de 66 °C a 70 °C.

**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 é límpida e incolor.

**B.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

**2,6 dimetilalanilina.** 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 solução a 1% (p/V) de dimetilaminobenzaldeído 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 solução metanólica de 2,6 dimetilnilina a 0,25% (p/V).

**Cloreto** (V.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** (V.3.2.2). Dissolver 0,5 g da amostra em 5 ml de etanol e diluir para 25 ml com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*, utilizando 20 ml da solução. No máximo 0,1% (1 000 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*, utilizando 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água** (V.2.20.1). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1 %.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, adicionar 50 ml de ácido acético glacial e agitar até completa dissolução. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 23,43 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO:

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

**MACELA**  
*Achyroclines flos*

*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. –  
ASTERACEAE

A droga vegetal consiste das sumidades floridas secas de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. É permitida a presença de pedúnculos e pedicelos das inflorescências, em um comprimento de até 3 cm e correspondendo a um valor não maior do que 1% do peso seco do conjunto. A droga deve conter, no mínimo, 0,4% de óleo essencial e, no mínimo 1,7% de flavonóides totais calculados como quercetina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>). E, no mínimo, 0,14 % de quercetina e 0,07 % de luteolina.

**SINONÍMIA CIENTÍFICA**

*Gnaphalium satureioides* Lam.

**SINONÍMIA VULGAR**

Marcela, macela-do-campo.

**CARACTERES ORGANOLÉPTICOS**

Cor amarelo ouro, odor aromático e agradável, sabor levemente amargo. A cor das inflorescências secas pode variar, não correspondendo a estágios de maturação.

**DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA**

A droga, constituída pelos ramos com inflorescências, deve estar acompanhada de alguns ramos superiores não alados, para comprovar a identidade da espécie. Flores reunidas em capítulos agrupados em glomérulos, sendo estes por sua vez organizados em cimas paniculiformes. Cada capítulo apresenta 4 a 8 flores dimorfas, protegidas por um involucrio subcilíndrico, de 0,40 cm a 0,60 cm de altura, formado por 9 a 14 brácteas involucrais imbricadas, amarelas, amareladas, amarelo-palha, amarelo-pálido a esverdeadas, ou ainda amarelo-douradas, amarelo-pardo a amarelo-avermelhadas. As brácteas involucrais são escariosas, hialinas, engrossadas na metade inferior, ao longo da nervura mediana, e estão dispostas em 3 ou 4 séries, sendo as séries exterior-

res gradualmente menores. Cada bráctea apresenta forma navicular, ápice acuminado e base truncada e mede aproximadamente 0,10 cm de largura. As brácteas mais internas são lanceolado-agudas, medindo 0,30 cm a 0,70 cm de comprimento e apresentando tricomas glandulares apenas na porção basal da face abaxial. As demais brácteas são oblongas ou agudas, sendo que as medianas medem 0,35 cm a 0,45 cm de comprimento e as mais externas 0,25 cm a 0,30 cm de comprimento, apresentando ambas tricomas simples, lanosos, com 0,20 cm a 0,30 cm de comprimento e alguns tricomas glandulares na porção basal da face abaxial. O receptáculo é plano, alveolado, sem páleas. As flores marginais do capítulo, em número de 3 a 6, são pistiladas, com corola de 0,30 cm a 0,45 cm de comprimento, filiforme, às vezes dilatada na base, dentada ou partida no ápice, com alguns poucos tricomas glandulares na porção apical abaxial. O estilete é filiforme, bífido, glabro, dilatado próximo à base, com ramos estigmáticos geralmente exsertos na maturação, de ápice truncado, papiloso e com uma coroa de tricomas na porção apical. O ovário é infero, bicarpelar e unilocular, com um único rudimento seminal, glabro, ovalado, levemente comprimido. O papus é unisseriado, com cerca de 20 cerdas brancas, ásperas, livres entre si na base, que alcançam quase a mesma altura da corola, raramente mais. As flores do disco são em número de 1 a 3, hermafroditas, com corola tubulosa, estreita, de 0,30 cm a 0,45 cm de comprimento, de tubo ligeiramente dilatado na base e limbo pentadactilo ou pentalobulado, dentes ou lóbulos com tricomas glandulares na face abaxial. Androceu com 5 estames, epipétalos, inseridos na metade inferior da corola, com anteras sinánteras, de 0,15 cm a 0,20 cm de comprimento, com deiscência longitudinal e introrsa, sagitadas na base, com cauda laciniada; conetivo prolongado em um apêndice apical triangular, levemente obtuso, hialino. O ovário, o estilete e o papus são semelhantes aos das flores apenas pistiladas. Fruto do tipo aquênio, pardo, de 0,07 cm a 0,08 cm de comprimento, elipsoidal a obovado, levemente comprimido, glabro, de superfície papilosa.

**DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA**

A face abaxial das brácteas apresenta epiderme formada por células alongadas, de contorno retan-

gular, com paredes ligeiramente sinuosas, lisas, com tricomas tectores pluricelulares e unisseriados apenas no seu terço inferior. Ocorrem ainda tricomas glandulares, formados por um pedicelo bi a trisseriado, com 3 ou 4 camadas de células e por duas células terminais ovalado-alongadas, bem maiores do que as anteriores. Os tricomas glandulares das brácteas medem 60  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  de comprimento total e sua cabeça possui diâmetro de 30  $\mu\text{m}$  a 40  $\mu\text{m}$ . As brácteas, em secção transversal, mostram poucas camadas de células junto à base, chegando a apenas duas camadas na porção mais apical. Em secção transversal, estas células são arredondadas, de paredes ligeiramente espessadas. O papus é constituído por cerdas longas, formadas por células alongadas, hialinas, de paredes finas, muitas delas projetadas lateralmente. A face abaxial da corola apresenta epiderme formada por células alongadas, de contorno polygonal. Cinco feixes vasculares percorrem longitudinalmente seu tubo. Em secção transversal, a corola apresenta epiderme de células retangulares e um parênquima formado por 2 ou 3 camadas de células de contorno arredondado e de paredes um pouco espessadas. As lacínias são cobertas abaxialmente por tricomas glandulares, os quais medem de 60  $\mu\text{m}$  a 90  $\mu\text{m}$  de comprimento total e 30  $\mu\text{m}$  a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro na cabeça. O androceu, em secção transversal, apresenta as anteras recobertas abaxialmente por 2 camadas de células bem distintas. A mais externa corresponde à epiderme, com células pequenas, arredondadas e de paredes espessas; a camada subjacente é constituída de uma fileira de células grandes, ovalado-alongadas no sentido radial e também com paredes espessas. Abaixo, ocorrem os sacos polínicos, formados por um parênquima de células pequenas e de paredes finas. Junto a estas encontra-se a camada mecânica, que consta de células arredondadas, com espessamento nas paredes laterais e basal. No momento da deiscência da antera, os sacos polínicos formam uma só loja. Os grãos de pólen são esferoidais e tricolpados, medindo de 17  $\mu\text{m}$  a 35  $\mu\text{m}$  de diâmetro e com exina espinhosa. O ovário é recoberto por uma camada de células epidérmicas de contorno polygonal, com algumas expansões na parede periclinal externa. Abaixo ocorre um tecido parenquimático constituído por várias camadas de células, que após o completo desenvolvimento, reduzem-se a 3 ou 4. Internamente, encontra-se apenas um rudimento seminal anátropo, preenchendo totalmente a cavidade ovariana. O embrião, quando desenvolvido, é formado quase que exclusivamente pelos cotilédones, restando apenas algumas células do endosperma, aderidas ao tegumento da semente. O estilete, em secção transversal, é circular, mostrando, próximo à base, uma expansão globosa, consti-

tuída por numerosas células arredondadas, de paredes finas. Externamente ocorre uma camada de células pequenas, regulares em forma e em tamanho. Internamente existe um parênquima de células de paredes muito delgadas, em cuja parte central ocorre um feixe vascular. O fruto, quando maduro, apresenta um pericarpo formado por 3 ou 4 camadas de células. O fruto é castanho-claro ou pardo, devido à coloração da primeira camada de células abaixo da epiderme. As demais camadas de células não possuem coloração e encontram-se aderidas ao tegumento da semente. Este é suberificado e adjacente ao resto do endosperma, que ocorre apenas na região superior e inferior da semente. Os cotilédones são pouco espessos, com face longitudinal plana e dorsal convexa.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração amarela ou uma variante de amarelo; brácteas involucrais ou porções das mesmas como descrito acima; flores inteiras ou suas porções, conforme descrição acima; estames ou partes destes com anteras sagitadas na base e cauda laciniada; estilete bifido de base dilatada; cerdas do papus com projeções laterais; aquênios pardos, de 0,07 cm a 0,08 cm de comprimento, elipsoidais a obovados, glabros, de superfície papilosa.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de celulose como fase estacionária e clorofórmio-ácido acético glacial-água (50:45:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 5-10  $\mu\text{l}$  da solução amostra e 2-3  $\mu\text{l}$  da solução de referência, preparados como descrito a seguir.

*Solução amostra:* aquecer sob refluxo 10 g da droga em 100 ml de água destilada, durante uma hora. Transferir o extrato para funil de decantação e extrair. Filtrar o extrato obtido, prensando e lavando o marco resultante com água aquecida. Extrair duas vezes com 50 ml, mais quatro vezes com 25 ml de acetato de etila. Lavar duas vezes o extrato obtido com 50 ml de água. Reunir as fases orgânicas, secar com sulfato de sódio anidro. Lavar o papel de filtro e o sulfato de sódio com acetato de etila. Evaporar em evaporador rotatório. Retomar o resíduo em 15 ml de metanol e proceder a análise cromatográfica.

**Solução de referência:** dissolver 1 mg de cada um dos padrões (quercetina, 3-O-metil-quercetina, luteolina e ácido caféico) em 100 µl de metanol, separadamente.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Secar ao ar, à temperatura ambiente. Examinar a cromatoplaça sob luz ultravioleta (354 nm). Nebulizar com solução etanólica a 1 % (p/V) de difenilborato de amino-etanol (Reagente Natural A). Adicionalmente nebulizar com solução etanólica a 5 % (p/V) de polietilenoglicol 400. O cromatograma deverá apresentar uma mancha de fluorescência amarelo-ouro na mesma altura que a obtida com a solução de referência (Rf aproximadamente 0,40) correspondente à quercetina, outra de Rf cerca de 0,60 (luteolina) de cor marrom-claro, uma mancha de Rf aproximadamente 0,80 de coloração marrom-claro atribuída à 3-O-metil-quercetina e uma quarta pouco acima de fluorescência azul (Rf aproximadamente 0,90) relativa ao ácido caféico.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha (V.4.2.2).** No máximo 2%.

**Determinação de água (V.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (V.4.2.4).** No máximo 8%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6.). Utilizar um balão de 2 000 ml contendo quantidade de água suficiente para encobrir a droga vegetal. Utilizar 30 g de flores não contundidas e destilar por 5 horas. Após extração, proceder imediatamente à determinação do óleo essencial.

**B.** Determinar o teor de *Flavonóides totais*. Pesar exatamente cerca de 0,400 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 ml. Acrescentar 1 ml de uma solução de hexametilenotetramina 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 para balão volumétrico de 100 ml. Lavar o resíduo da droga e o algodão em balão de fundo redondo, com duas porções de 20 ml de acetona, aquecendo a fervura sob refluxo, por 10 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar as soluções para o balão volumétrico, completando-se o volume com acetona. Em funil de separação, tratar 20 ml da solução com 20 ml de água e após extrair com 15 ml

de acetato de etila, repetindo-se por três vezes, com porções de 10 ml de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 ml de água, transferindo a seguir para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila (solução-mãe SM). Pipetar 10 ml desta solução, adicionar 1 ml do reagente de cloreto de alumínio, diluindo-se em balão volumétrico de 25 ml com solução metanólica de ácido acético a 5% (V/V). Preparar o branco diluindo 10 ml da SM para 25 ml em balão volumétrico com solução metanólica de ácido acético a 5% (V/V). Após 30 minutos, medir a absorvância da solução a 425 nm, em cubeta de 1 cm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a porcentagem de flavonóides totais segundo a fórmula:

$$TFT = \frac{A \times 62.500}{500 \times m \times (100 - PD)} \quad (\% ; p/p)$$

Em que

A = absorvância;

m = massa da droga (g);

PD = perda por dessecação (%; p/p)

O resultado é fornecido em porcentual (p/p) de flavonóides totais calculados como quercetina ( $C_{15}H_{10}O_7$ ).

**C.** Determinar o teor de *Quercetina e luteolina*. Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Cerca de 18 g da droga seca e moída (800 µm), exatamente pesados, é extraída previamente, em aparelho tipo Soxhlet, com 300 ml de n-hexano, durante 3 horas. O extrato é desprezado e o marco extraído com 300 ml de acetato de etila, durante 3 horas. O extrato obtido é evaporado à secura em evaporador rotatório e o resíduo retornado, quantitativamente, em metanol. A solução é transferida para balão volumétrico, ajustando-se o volume de 10 ml com o metanol. Uma alíquota de 1 ml desta solução é diluída para 50 ml, completando-se o volume com o solvente. Desta solução, uma alíquota de 4 ml é diluída volumetricamente a 20 ml utilizando como solvente uma mistura de metanol: água na proporção de 53:47. As amostras são filtradas através de filtro de membrana fluoreto de polivinilideno (0,45 µm de diâmetro nominal de poro) e injetadas no cromatógrafo. As extrações e as injeções são realizadas em triplicata e o resultado é expresso pela média das determinações em gramas de quercetina e luteolina por 100 gramas da droga (%; p/p).

**Curva de calibração:** cerca de 5 mg das substâncias referência, quercetina e luteolina, são exatamente pesadas e dissolvidas em metanol. A solução, com os

dois flavonóides, é transferida para balão volumétrico de 100 ml, completando-se o volume com metanol (Solução-Mãe). Alíquotas da Solução-Mãe são diluídas com uma mistura metanol:água (53:47) obtendo-se soluções contendo quercetina e luteolina, nas seguintes concentrações: 1,5; 2,5; 5; 7,5; 10 µg/ml. As soluções são filtradas através de filtro de membrana de fluoreto de polivinilideno (0,45 µm de diâmetro nominal de poro) e injetadas no cromatógrafo.

*Condições cromatográficas:* a análise cromatográfica é realizada em cromatógrafo equipado com detector ultravioleta. As condições cromatográficas empregadas são: pré-coluna contendo sílica octadecilsililizada, 10 µm; coluna em aço inoxidável (250 mm

x 4 mm d.i.) empacotada com sílica octadecilsililizada, 5 µm. A fase móvel é constituída de mistura de metanol:solução de ácido fosfórico 1 % (m/V) na proporção de 53:47; fluxo de 0,6 ml/min; detecção em 362 nm. A fase móvel é previamente filtrada através de membrana de fluoreto do polivinilideno 0,45 µm de diâmetro de poro.

Determinar a área do pico de quercetina e luteolina utilizando a *Curva de Calibração*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

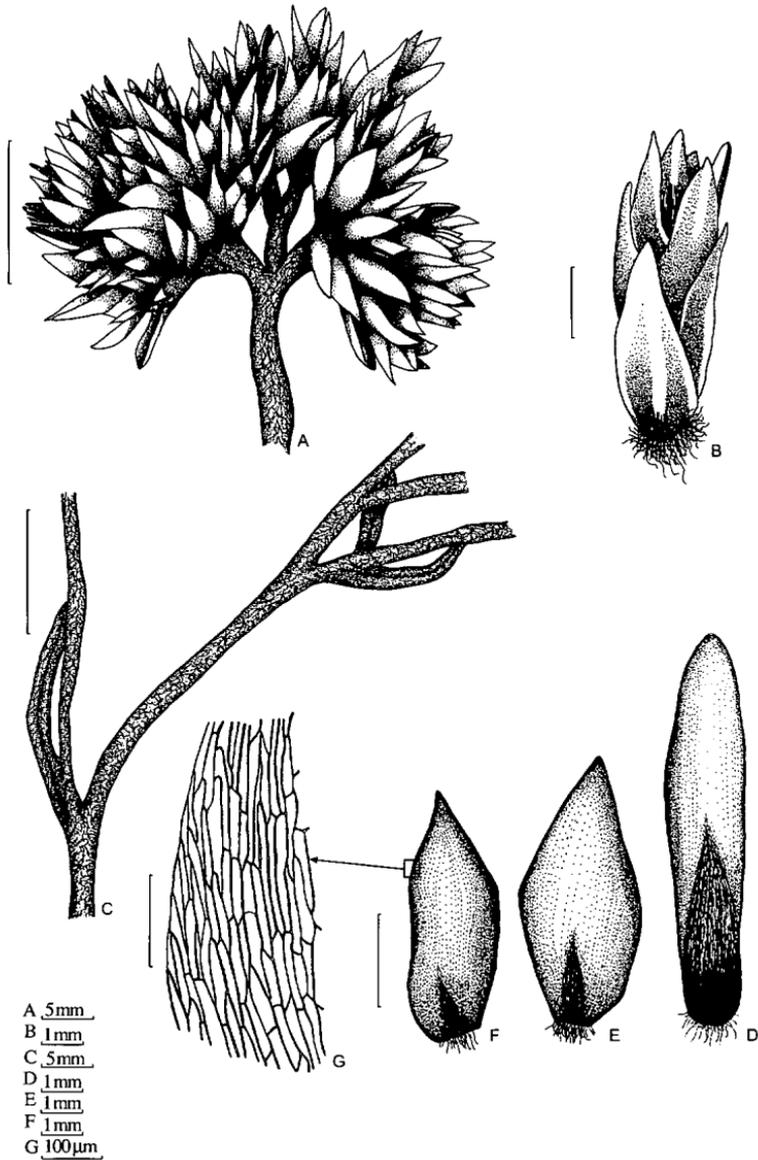
Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz e do calor, por um período não superior a um ano.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

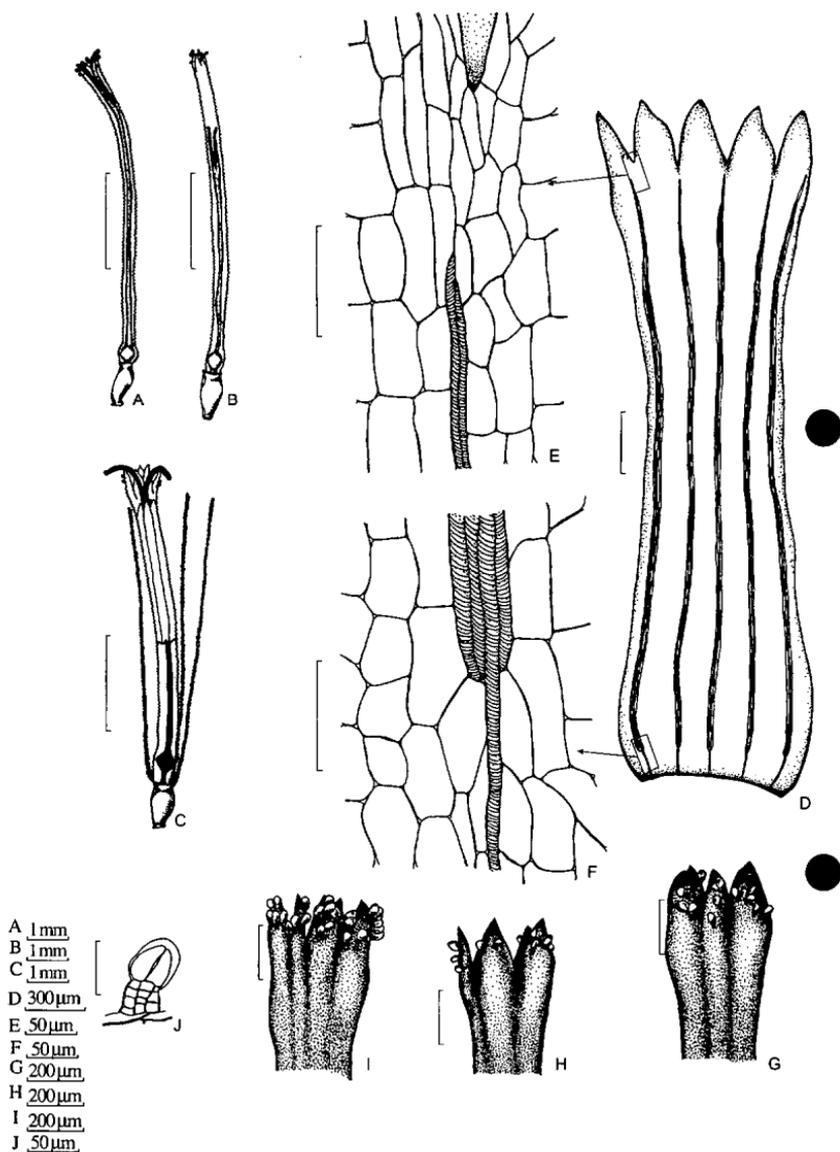
### *Reagente de Cloreto de alumínio*

Dissolver 1 g de cloreto de alumínio com solução metanólica de ácido acético 5%(V/V), em balão volumétrico de 500 ml. Complete o volume.



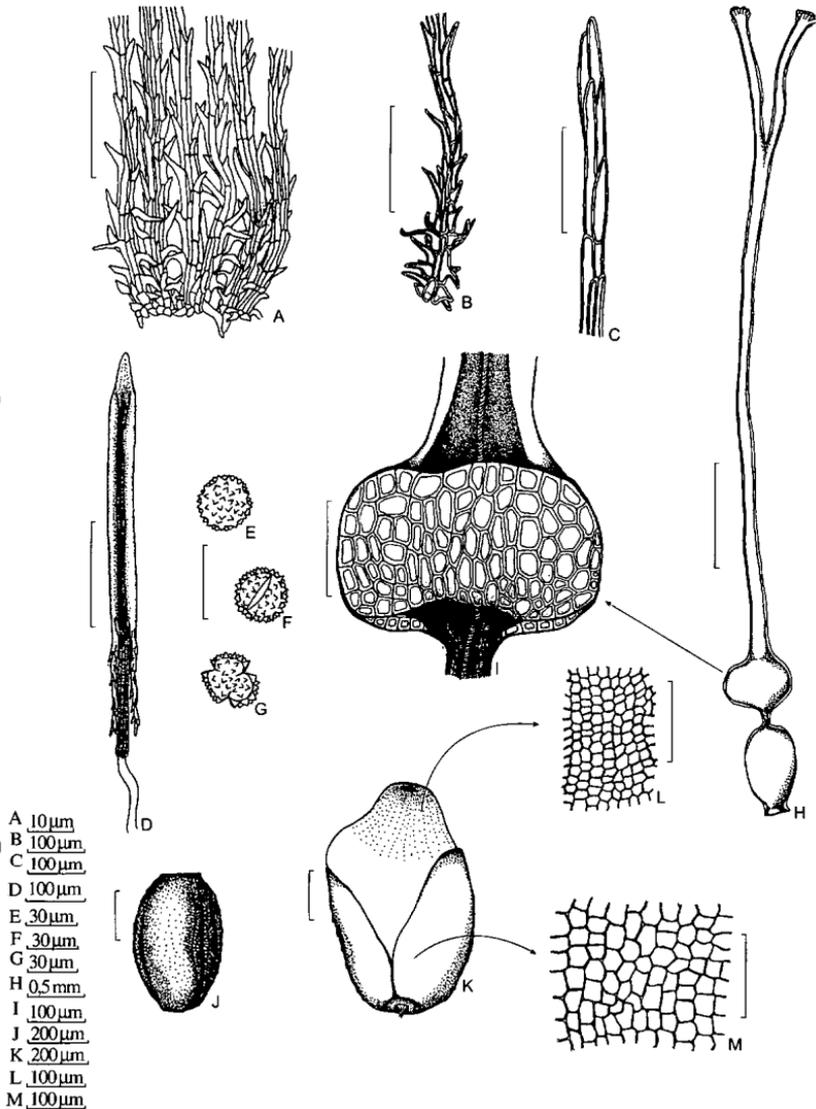
*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

Figura 1: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. — A. inflorescência; B. capítulo; C. detalhe do pedicelo piloso; D. bráctea involucrel da 3ª série do capítulo; E. bráctea involucrel da 2ª série do capítulo; F. bráctea involucrel da 1ª série do capítulo; G. detalhe do parênquima da porção indicada em F. As régua correspondem: em A e C a 5 mm; em B, D, E e F a 1 mm; em G a 100 μm.



*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

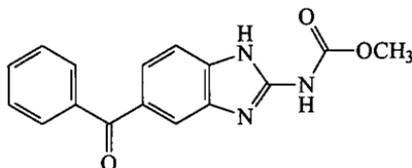
Figura 2: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. — A e B. flor pistilada; C. flor perfeita com cerdas do papus; D. aspecto geral da nervação da corola; E. detalhe da nervação na porção distal da corola, indicada em D; F. detalhe da nervação na porção proximal da corola, indicada em D; G, H e I. porção distal da corola tubulosa, mostrando a variabilidade de número e tamanho dos tricomas glandulares; J. tricoma glandular de pedicelo trisseriado com duas células terminais. As régua correspondem: em A, B e C a 1mm; em D a 300 µm; em E, F e J a 50 µm; em G, H e I a 200 µm.



*Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.

Figura 3: *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. — A. detalhe da base do papus; B. base da cerda; C. ápice da cerda; D. estame; E, F e G - grãos de pólen; E. aspecto geral; F. vista equatorial do colpo; G. vista polar do grão de pólen tricolpado; H. gineceu; I. detalhe do gineceu na região indicada em H; J. ovário; K. fruto; L. detalhe do tegumento na porção indicada em K; M. detalhe pericarpo na porção indicada em K. As régulas correspondem em A a 10  $\mu$ m; em B, C, D, I, L e M a 100  $\mu$ m; em E, F e G a 30  $\mu$ m; em H a 0,5 mm; em J e K a 200  $\mu$ m.

**MEBENDAZOL**  
*Mebendazolium*



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

295,30

0763.01-2

Éster metílico do ácido [5-benzoil-1*H*-2-benzimidazolil]carbâmico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó fino, amarelado e inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol, éter etílico e clorofórmio, solúvel em ácido fórmico.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 mebendazol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 30 mg da amostra em 2 ml de ácido fórmico e diluir, sucessivamente, em isopropanol até a concentração de 0,00075% (p/V). O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 a 320 nm, desta solução, exibe máximos em 247 e 312 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de padrão.

C. Dissolver 40 mg em 2 ml de ácido fórmico e adicionar 5 ml de etanol acidulado com algumas gotas de ácido clorídrico. Agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar ao filtrado cerca de 3 mg de cloridrato de *p*-fenilenediamina 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. Produz-se coloração violeta.

tas de ácido clorídrico. Agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar ao filtrado cerca de 3 mg de cloridrato de *p*-fenilenediamina 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. Produz-se coloração violeta.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol-ácido fórmico 96% (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 96% e completar o volume para 10 ml, com clorofórmio.

*Solução (2):* dissolver 50 mg de mebendazol padrão em 1 ml de ácido fórmico 96% e completar o volume para 10 ml, com clorofórmio.

*Solução (3):* transferir 1 ml da *solução (2)* para balão volumétrico de 200 ml, completar o volume com mistura de clorofórmio e ácido fórmico 96% (9:1). Homogeneizar.

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)*. Qualquer mancha secundária presente na *solução (1)* não é mais intensa que a obtida com a *solução (3)*.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesas, 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 potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M equivale a 29,530 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.

---

### XIII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

#### Sulfato férrico amoniacal ácido SR

*Preparação* - Dissolver 20 g de sulfato férrico amoniacal em 70 ml de água, adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 0,05 M e completar o volume com água para 100 ml.

## 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 (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, da solução amostra preparada no método A de *Doseamento* exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. A mancha principal obtida com a *solução (1)* 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 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 (V.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (V.2.19).** 4,0 a 7,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 µl 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 padrão, adicionar 1 ml de ácido fórmico, agitar até dissolução, completar para 10 ml com clorofórmio e homogeneizar.

*Solução (3):* transferir 1 ml da *solução (2)* para um balão volumétrico de 200 ml, completar com mistura de clorofórmio e ácido fórmico (9:1) e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não deve ser maior nem mais intensa que a mancha obtida com a *solução (3)*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6.1).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Transferir volume da amostra 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 isopropanol. Aquecer até leve fervura e filtrar. Esfriar e diluir em isopropanol até a concentração de 0,01% (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 isopropanol (1:9) para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Transferir volume da amos-

tra contendo o 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 10% (V/V) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para um balão volumétrico de 100 ml. Extrair a camada aquosa com duas porções de 10 ml de clorofórmio, adicionar o extrato ao balão volumétrico, completar com isopropanol e misturar. Diluir, sucessivamente, em isopropanol até a concentração de

0,005% (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 10%, completar com isopropanol, homogeneizar, transferir 5 ml desta solução para um balão volumétrico de 100 ml, completar com isopropanol e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

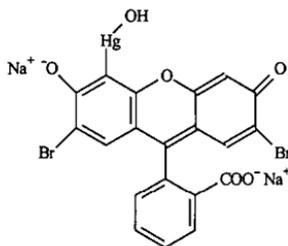
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em frascos de vidro âmbar, bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**MERBROMINA**  
*Merbrominum*



$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$

750,70

0794.01-5

Sal dissódico de (2',7'-dibromo-3',6'-diidróxi-3-oxospiro[isobenzofurano-1 (3H), 9'-[9H)xanteno]-4'-il) hidroximercúrio

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 = 79,9), calculados em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** 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.** Uma solução 1:2 000 apresenta cor vermelha a fluorescência verde amarelada.

**B.** A 5 ml de uma solução 1:250 adicionar 3 gotas de ácido sulfúrico 10 % (p/V). Forma-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, tritar 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 1:6. 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 3 gotas de solução saturada de cloro, 2 ml de clorofórmio e agitar; na camada clorofórmica produz-se cor castanho-amarelada.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cor de líquidos (V.2.12).** Dissolver 0,4 g em 20 ml de água, adicionar 3 ml de ácido sulfúrico 10% (p/V) e filtrar. A cor do filtrado é menos intensa que a da solução padrão de cor C.

**Halogênios solúveis**

**Preparação da amostra:** dissolver 5 g da amostra em 80 ml de água, adicionar 10 ml de ácido nítrico 10 % (p/V) e completar o volume com água para 100 ml. Homogeneizar e filtrar. Transferir 40 ml do filtrado para tubo de Nessler, adicionar 6 ml de ácido nítrico 10 % (p/V) e completar para 50 ml com água.

**Preparação do controle:** em tubo de Nessler adicionar 0,25 ml de ácido clorídrico 0,01 M, 6 ml de ácido nítrico 10% (p/V) e completar 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. A preparação amostra não produz turvação mais intensa que a produzida pela preparação controle.

#### Sais de mercúrio solúveis

**Preparação da amostra:** transferir para um tubo de ensaio, 5 ml do filtrado obtido no ensaio *cor de líquidos* e adicionar 5 ml de água.

**Preparação do controle:** dissolver 40 mg de cloreto de mercúrio II, exatamente pesados, em água e completar o volume para 1 000 ml. A 20 ml desta solução adicionar 3 ml de ácido sulfúrico 10% (p/V). Transferir para um tubo 5 ml da solução precedente e adicionar 5 ml de água.

**Procedimento:** adicionar aos tubos 1 gota de sulfeto de sódio SR. A cor da solução amostra não deve ser mais intensa que a da solução controle.

**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 0,1 M SV e deixar repouso por 1 hora, agitando frequentemente. Adicionar gota a gota, 4,3 ml de tiosulfato de sódio 0,1 M SV com agitação, usando 1 ml de amido SI. Produz-se coloração azul.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C por 5 horas, em 2 g de amostra. No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

**Mercurio.** Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g de amostra previamente pulverizada e dessecada, colocar em vidraria apropriada com rolha esmerilhada e dissolver com 50 ml de água, acrescentar 8 ml de ácido acético glacial, 20 ml de clorofórmio e exatamente 30 ml de iodo 0,1 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, usando 1 ml de amido SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de iodo 0,1 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, 3 g de carbonato de sódio anidro e homogeneizar. Cobrir a superfície da mistura com 3 g de partes iguais de carbonato de potássio 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, exatamente, 25 ml de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV usando 2 ml de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. Realizar um ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M equivale a 7,990 mg de Br.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Conservante.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Ácido sulfúrico 10% (p/V)**

*Especificação* - Contém 57 ml de ácido sulfúrico em água a 1 000 ml.

*Conservação* - Em recipientes bem fechados.

**Ácido nítrico 10% (p/V)**

*Especificação* - Contém 105 ml de ácido nítrico em água a 1 000 ml.

*Conservação* - Em recipientes bem fechados ao abrigo da luz.

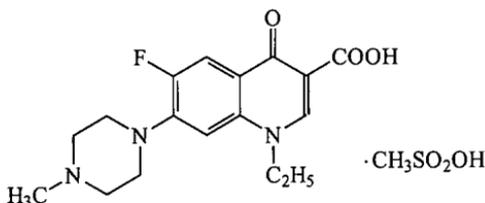
**Solução saturada de Cloro**

*Preparação* - Preparar uma solução saturada de cloro em água.

*Conservação* - Guardar a solução em frascos pequenos e completamente cheios, em local frio e escuro.

*Observações* - A solução tende a se deteriorar mesmo se protegida da luz e do ar. Para obter plena concentração preparar solução no momento do uso.

## MESILATO DE PEFLOXACINO

*Pefloxacin mesylate*

$C_{17}H_{20}FN_3O_3CH_3SO_2OH$   
 $C_{17}H_{20}FN_3O_3CH_3SO_2OH \cdot 2 H_2O$

429,46  
465,5

1628.02-X

Metanosulfonato do ácido 1-etil-6-flúor-1,4-diidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico.

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{17}H_{20}FN_3O_3CH_3SO_2OH$ , em relação à substância anidra.

*Solução (2)*: solução a 1% (p/V) de mesilato de pefloxacino padrão em metanol e água (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e visualizar as manchas obtidas 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)*.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó amorfo branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água. Pouco solúvel em etanol. Insolúvel em soluções ácidas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). Entre 7,7% e 10,9%.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) de 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 pefloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

**Microrganismo:** *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Meio de cultura:** número 1 de para manutenção do microrganismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio número 11 para a camada base e camada de inóculo na placa.

**Solução (1):** solução a 1% (p/V) da amostra em metanol e água (1:1).

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 2 g de amostra, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 500 ml. Adicionar 400 ml de água e

agitar por 30 minutos. Completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 8 µg/ml, 16 µg/ml e 32 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, pH 8,0, estéril (Solução 2) como diluente.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 50 mg de mesilato de pefloxacino padrão e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 ml utilizando água como solvente. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 8 µg/ml, 16 µg/ml e 32 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 e adicionar 5 ml de inóculo a 1,0% e proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17.1), adicionando aos cilindros, 0,2 ml das soluções recentemente preparadas.

#### DOSEAMENTO

**A. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3).** Pesar, exatamente, cerca de 2 g de amostra, transferir com auxílio de 400 ml de água para balão volumétrico de 500 ml. Agitar por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a concentração de 0,0006% (p/V), utilizando água como solvente. Preparar a solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 276 nm, utilizando água para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_3SO_2OH$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4).** Utilizar cromatógrafo líquido provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 150 mm de

comprimento e 3,9 de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano; fluxo de 1 ml/minuto.

**Fase móvel:** ácido fosfórico 0,025 M com pH ajustado para 3,0 com trietilamina-acetonitrila (87:15);

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 2 g de amostra e transferir para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,06 mg/ml, utilizando água como solvente.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 50 mg de mesilato de pefloxacino padrão, transferir para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,06 mg/ml, utilizando água como solvente. A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 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 teor de  $C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_3SO_2OH$  na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e solução amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO:

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## MESILATO DE PEFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contêm, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar do pó o equivalente a 0,1 g de pefloxacino, adicionar 15 ml de água e agitar. Completar o volume para 25 ml e filtrar. Adicionar ao filtrado 10 ml de metanol e evaporar em rotavapor, à temperatura de 30 °C. Deixar o resíduo em dessecador, até peso constante. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 mesilato de pefloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia de *mesilato de pefloxacino*. Preparar a *solução (1)* e a *solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de pefloxacino para balão volumétrico de 25 ml, adicionar mistura de metanol e água (1:1), agitar, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar.

*Solução (2)*: utilizar mesilato de pefloxacino padrão, para preparar solução a 1%(p/V) em pefloxacino, utilizando mistura de metanol e água (1:1) como solvente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *mesilato de pefloxacino*. Preparar solução amostra e solução padrão como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 2 g de pefloxacino para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 8 µg/ml, 16 µg/ml e 32 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

*Solução padrão*: pesar, do mesilato de pefloxacino padrão, o equivalente a 50 mg de pefloxacino e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 ml utilizando água como solvente. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 8 µg/ml, 16 µg/ml e 32 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 2 g de pefloxacino, transferir com auxílio de 400 ml de água para balão volumétrico de 500 ml. Agitar por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir sucessivamente, até a concentração de 0,0006% (p/V), utilizando água como solvente. Preparar a solução padrão de mesilato de pefloxacino na mesma concentração, em pefloxacino, utilizando água como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 276 nm (V.2.14.-3), utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{20}FN_3O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia de *mesilato de pefloxacino*. Preparar solução amostra e solução padrão como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 2 g de pefloxacino e transferir para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente até concentração de 0,6 mg/ml, utilizando água como diluente.

*Solução padrão:* pesar, em mesilato de pefloxacino padrão, o equivalente a cerca de 50 mg de pefloxacino e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 ml utilizando água como solvente.

Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,06 mg/ml, utilizando água como solvente.

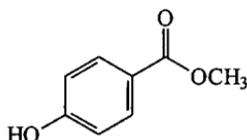
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**METILPARABENO**  
*Methylis parahidroxibenzoas*



$C_8H_8O_3$

152,15

1637.01-0

Éster metílico do ácido 4-hidroxibenzoico

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_8O_3$ .

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou cristais incolorés.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em álcool, éter e metanol.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): entre 125 °C e 128 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14) da amostra, 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 metilparabeno padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 230 a 280 nm, de uma solução a 0,0005% (p/V) em etanol, exibe máximo em 258 nm e a absorvância é de 0,52 a 0,56.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução** (IV.-3). A solução a 10% (p/V) em etanol é límpida e incolor.

**F. BRAS. IV, 2001**

**Acidez.** A 2 ml da solução obtida no ensaio *Aspecto da solução* adicionar 3 ml de etanol, 5 ml de água isenta de dióxido de carbono e 0,1 ml da solução de verde de bromocresol SI. São necessários não mais que 0,5 ml da solução de hidróxido de sódio 0,1 M SV para promover viragem do indicador.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 a 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 e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária observada no cromatograma da *solução (1)* não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*.

**DOSEAMENTO**

Transferir 2 g da amostra para um erlenmeyer provido de rolha esmerilhada, adicionar 40 ml de solu-

ção de hidróxido de sódio *M*. Adaptar condensador de refluxo e aquecer cuidadosamente por 30 minutos. Esfriar. Lavar o condensador com 5 ml de água. Titular o excesso de hidróxido de sódio com solução de ácido sulfúrico 0,5 *M* determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de hidróxido de sódio *M* equivale a 152,1 mg de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

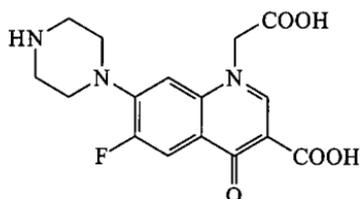
**CATEGORIA**

Conservante.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados.

## NORFLOXACINO

*Norfloxacinum* $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ 

319,34

1344.01-3

Ácido 1-etil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

de 0,0005% (p/V) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximo em 273 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de padrão.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a amarelo claro.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,0015% (15 ppm).

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, metanol, etanol, acetato de etila e acetona, facilmente solúvel em ácido acético, ligeiramente solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter etílico.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Secar sob pressão reduzida, que não exceda 5 mm de Hg a 100 °C, até peso constante. No máximo 1%.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): entre 227 °C e 228 °C.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada 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 norfloxacin padrão, preparado de maneira idêntica.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Microrganismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do microrganismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; e meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 0,25 g de norfloxacino amostra e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 250 ml com auxílio de 100 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 15 minutos e completar o volume com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2). Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 10 µg/ml, 20 µg/ml e 40 µg/ml, utilizando água como diluente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 50 mg de norfloxacino e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 20 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 15 minutos e completar o volume com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2). Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 10 µg/ml, 20 µg/ml e 40 µg/ml, utilizando água como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 ml de meio número 11 em cada placa, esperar solidificar e adicionar 5 ml de inóculo a 0,7% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17.1), adicionando nos cilindros, 0,2 ml das soluções recentemente preparadas.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Dissolver 0,46 g da amostra em 100 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 31,93 mg de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz e umidade.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## NORFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, da quantidade declarada de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Proceder conforme descrito em *Cromatografia de camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol-tolueno-dietilamina-água (40:40:20:14:8), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 0,15% (p/V) de amostra em mistura de 1 parte de cloreto de metileno e 1 parte de metanol acidificado (ácido clorídrico 0,9% (V/V) em metanol). Centrifugar uma porção obtida e utilizar o sobrenadante límpido.

*Solução (2)*: solução a 0,15% (p/V) de norfloxacino padrão preparada no mesmo solvente da *solução (1)*. Centrifugar uma porção obtida e utilizar o sobrenadante límpido.

*Procedimento*: 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)*.

B. Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*. O tempo de retenção do pico principal obtido com a solução amostra corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução*: tampão pH 4,0, 750 ml

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 30 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão pH 4,0 até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 278 nm (V.2.14.-3), utilizando tampão pH 4,0 para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,005% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos do que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$  se dissolvem em 30 minutos.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *norfloxacino*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,25 g de norfloxacino e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 200 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 15 minutos, completar o volume com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/ml, 20 µg/ml e 40 µg/ml, utilizando água como diluente.

## DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 50 mg de norfloxacino e transferir para balão volumétrico de 100 ml com o auxílio de 50 ml de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 15 minutos, completar o volume com o mesmo diluente e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a concentração de 0,0005% (p/V), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo

solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 277 nm (V.2.14.-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ , nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Por  *Cromatografia líquida de alta eficiência*. Proceder conforme descrito em  *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm, coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 mm ou 10 mm), mantida a 40 °C; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

*Fase móvel*: mistura de ácido fosfórico 0,1% (V/V) e acetonitrila (85:15). Anteriormente à análise, estabilizar a coluna com solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M ajustado com ácido fosfórico para pH 4,0 a um fluxo de 0,5 ml/minuto por 8 horas.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,1 g de norfloxacino. Transferir para balão volumétrico de 200 ml com auxílio de 80 ml de fase móvel, submeter ao ultra-som por 10 minutos, completar o volume com ácido fosfórico 0,1% (V/V) e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 20 mg/ml, utilizando fase móvel como solvente.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 50 mg de norfloxacino. Transferir para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 20 ml de fase móvel, agitar por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentração de 20 mg/ml, utilizando fase móvel como solvente.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 5 000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não deve ser superior a 2. 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 amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{18}FN_3O_3$  na solução 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.

---

#### XII.4. TAMPÕES

##### Tampão pH 4,0

*Preparação* - Transferir 900 ml de água para um balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 2,86 ml de ácido acético glacial e 1 ml de uma solução de hidróxido de sódio 50% (p/p), completar o volume com água e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH com ácido acético glacial ou solução de hidróxido de sódio 50% (p/p).

## NOZ-DE-COLA

### *Semen colae*

*Cola nitida* (Vent.) A.Chev. – STERCULIACEAE

A droga vegetal consiste dos cotilédones dessecados de *Cola nitida* (Vent.) A. Chev. contendo, no mínimo, 1,7% de taninos totais e 2,0% de cafeína.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Sterculia nitida* Vent. e *Cola vera* K.Schum.

#### SINONÍMIA VULGAR

Cola, semente-de-cola.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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 espes-

as 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 característicos: 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* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de síliac-gel GF<sub>254</sub> e acetato de etila-metanol-água (100:13,5:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 5-10 µl da solução amostra e 2-3 µl da solução de referência, preparadas como descrito a seguir.

*Solução amostra:* extrair a droga previamente pulverizada, sob refluxo durante 15 minutos, em concentração igual a 2% (p/V), usando etanol como líquido extrator. Filtrar e aplicar na cromatoplaça.

*Solução referência:* dissolver 10 mg de cafeína em 2 ml de etanol absoluto.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 15 cm. Remover a cromatoplaça 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 ca-

feína. Nebulizar com o reagente de Dragendorff 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

**Matéria estranha** (V.4.2.2.). No máximo 3%.

**Determinação de água** (V.4.2.3.). No máximo 15%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4.). No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

A. Determinar o teor de *Cafeína*. Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra pulverizada. Extrair com 20 ml de solução de ácido sulfúrico 2,5% sob agitação mecânica durante 15 minutos, por quatro vezes. Filtrar as porções para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com solução de ácido sulfúrico 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, obtendo-se, assim, concentração teórica em torno de 15,0 µg/ml.

*Solução de referência:* pesar 0,5 mg de cafeína e dissolver em 100 ml de solução de ácido sulfúrico 2,5% (V/V). Empregar 3 ml desta solução, equivalentes a 1,5 mg de cafeína, completar o volume em balão volumétrico de 100 ml com solução de ácido sulfúrico 2,5% (V/V), obtendo-se a concentração de 15,0 µg/ml de cafeína.

*Medida da absorvância:* empregar cubetas de 1 cm. Efetuar a leitura em espectrofotômetro a 271 nm. Utilizar solução de ácido sulfúrico 2,5% (V/V), como branco. Calcular o teor de cafeína (metil-xantinas) utilizando a equação:

$$C = \frac{AA \times CP}{AP \times MA \times 10}$$

Em que

C = Teor de rendimento de metilxantinas na amostra;  
AA = Absorvância da solução amostra;  
AP = Absorvância da solução referência;  
CP = Concentração da solução referência em µg/ml;  
MA = Massa em gramas de amostra;  
10 = Fator de diluição.

B. Determinar o teor de *Taninos totais*. Proteger da luz as amostras durante a extração e a diluição. Utilizar água isenta de dióxido de carbono em todas as operações. 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 80-90°C por 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.

*Polifenóis totais:* diluir 5 ml do filtrado para 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio 10,6% (p/V). Medir a absorvância da solução (A<sub>1</sub>) a 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

*Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:* adicionar a 20 ml do filtrado 0,2 g de pó-de-pele e agitar vigorosamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml do filtrado a 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir 50 ml com solução de carbonato de sódio 10,6% (p/V). Medir a absorvância da solução a 715 nm (A<sub>2</sub>) (V.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 da solução de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio 10,6% (p/V). Medir a absorvância desta solução a 715 nm (A<sub>3</sub>) (V.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:

$$TT = \frac{13,2 (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

Em que

m = massa da amostra em gramas.

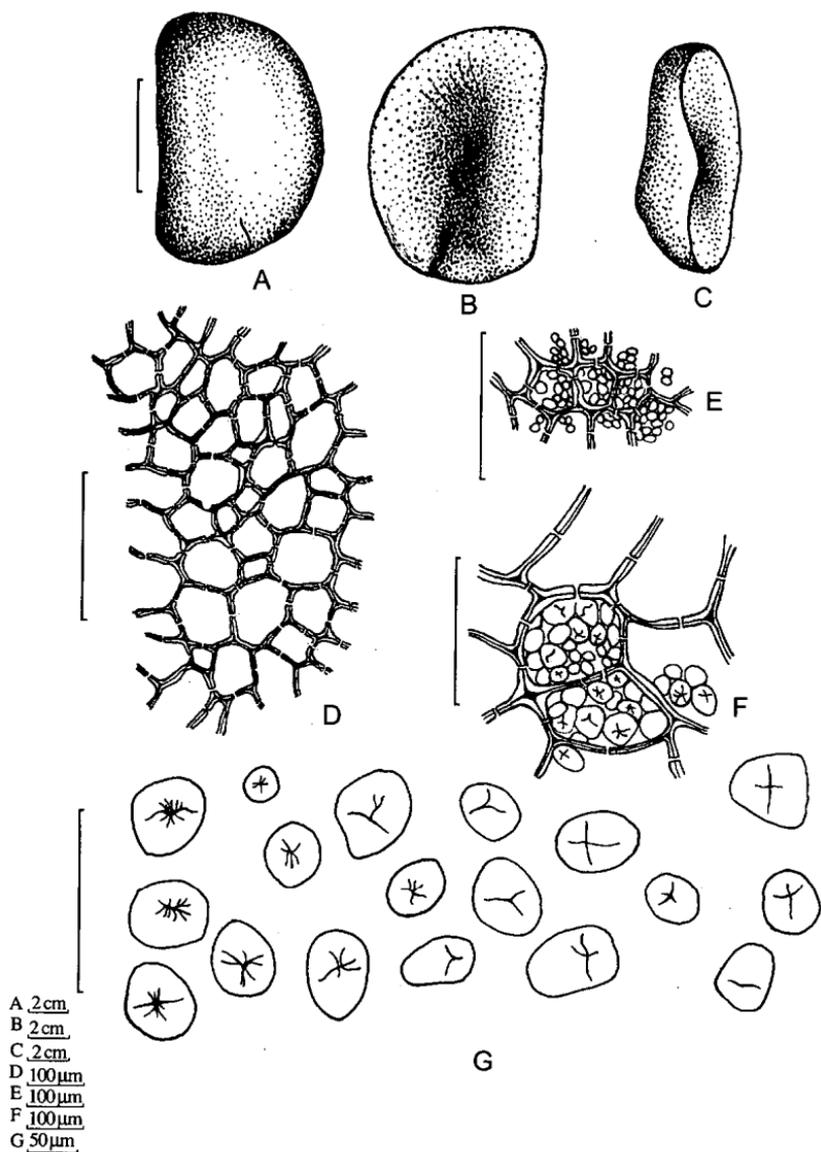
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### XIL2 REAGENTE E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Ácido fosfotúngstico SR

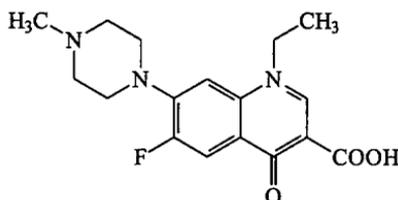
Aquecer 10 g de tungstato de sódio sob refluxo por 3 horas com 8 ml de ácido fosfórico 85% (V/V) e 75 ml de água. Após resfriamento, diluir com água para 100 ml.



*Cola nitida* (Vent.) A. Chev.

Figura 1: *Cola nitida* (Vent.) A. Chev. - A. aspecto da face externa do cotilédono; B. aspecto da face interna do cotilédono; C. cotilédono em vista equatorial; D, E e F. detalhe de células parenquimáticas, encontradas no p6, evidenciando tamanhos variáveis de células e paredes pontoadas; G. detalhe de grãos de amido, mostrando variabilidade quanto a forma, tamanho e hilo. As escalas correspondem em A, B, C a 2 cm; em D, E e F a 100 μm; em G a 50 μm.

**OFLOXACINO**  
*Ofloxacinum*



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

361,37

3970.01-9

Ácido (±)-9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico.

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Cristais em forma de agulhas incolores.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 250 °C a 257 °C, com de-composição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada 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 ofloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 0,00067% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M exibe máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino padrão.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Poder rotatório** (V.2.8). De +1° a -1°. Determinar em solução a 1% (p/V) em clorofórmio, em relação à substância dessecada.

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 2 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Arsênio** (V.3.2.5 -Método II). No máximo 0,0001% (1 ppm).

**DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA**

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método difusão em ágar, utilizando cilindros.

**Microrganismo:** *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

**Meios de cultura:** meio número 1, para manutenção do microrganismo; 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 padrão, 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* (V.5.2.17), adicionando aos cilindros 0,2 ml das soluções recentemente preparadas.

#### 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

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 (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *ofloxacino*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a de 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 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.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## OFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ . Pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra previamente levada a resíduo seco em rotavapor, sob pressão reduzida, mantida em dessecador 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 ofloxacino padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel 60 GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (40:40:20:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 0,05% (p/V) da amostra em água.

*Solução (2)*: solução a 0,05% (p/V) de ofloxacino padrão em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e observar 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 de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 10 ml/kg de uma solução contendo 2 mg/ml de ofloxacino.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). Cumpre o teste. No máximo 5 UE/mg de ofloxacino.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de ofloxacino. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra*: transferir volume da solução injetável equivalente a 0,25 g de ofloxacino para balão volumétrico de 250 ml e adicionar 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.

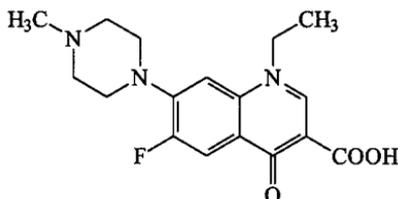
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**OXAMNIQUINA**  
*Oxamniquinum*



$C_{14}H_{21}N_3O_3$

279,34

21738-42-1

(±)1,2,3,4-tetraidro-2-[[[1-(metiletil)-amino]metil]-7-nitro-6-quinolinometanol

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{14}H_{21}N_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó muito fino, de cor amarelada, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol e metanol, pouco solúvel em clorofórmio e acetona. Facilmente solúvel em ácido acético, praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 146 °C a 151 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

*Os testes de identificação A e B podem ser omitidos se forem realizados os testes C, D, E, F e G. Os testes de identificação C, D, E, F e G podem ser omitidos se forem realizados os testes A e B.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra 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 oxamniquina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 220 a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/V), exibe máximo de absorção em 251 nm ± 1 nm.

**C.** Dissolver 1 g de dicromato de potássio em solução previamente preparada de ácido sulfúrico em água (1:3). Dissolver 15 mg da amostra em 20 gotas de acetona. Adicionar 5 a 8 gotas da solução de dicromato de potássio e agitar. Forma-se precipitado verde, em 5 segundos.

**D.** Colocar em vidro de relógio, cerca de 10 mg da amostra. Adicionar 2 gotas de formaldeído 37% (V/V) e 10 gotas de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração verde.

**E.** Misturar, em tubo de ensaio, 10 mg da amostra e 1,5 ml de solução recém-preparada de sulfato ferroso amoniacal 5% (p/V). Adicionar 1 gota de ácido sulfúrico 3 M e 1 ml de solução metanólica de hidróxido de potássio 2 M. Tampar o tubo, agitar bem e observar. Ocorre, rapidamente, mudança de cor de azul para marrom.

**F.** Em tubo de ensaio, dissolver cerca de 10 mg da amostra em ácido clorídrico M, acrescentar óxido de magnésio. Aquecer, se necessário. Desprendem-se, aos poucos, vapores alcalinos que escurecem o papel de prata-manganês colocado na extremidade superior do tubo.

**G.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando placas de

silica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de clorofórmio, *n*-hexano-álcool isopropílico-hidróxido de amônio (100:50:10:7,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, sobre a placa, 20 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 25 mg da amostra em clorofórmio e completar o volume para 10 ml. Transferir 1 ml da solução anterior para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com clorofórmio.

**Solução (2):** dissolver 25 mg de oxamniquina padrão em clorofórmio e completar o volume para 10 ml. Desta solução, transferir 1 ml para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma por 10 cm. Remover a placa, deixar secar ao ar e observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *solução 2*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Poder rotatório (V.2.8).** Entre -4° e +4°, a 25 °C. Determinar em solução a 2% (p/V) em tetraidrofurano.

**pH (V.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar na suspensão aquosa a 1% (p/V).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C por 2 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. Incinerar a 600 °C por 2 horas. No máximo 0,2%.

**Ferro (V.3.2.4).** Dissolver o resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas* em 4 ml de ácido clorídrico, cuidadosamente, com ligeiro aquecimento. Diluir com água

para 100 ml. Utilizar 10 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** No máximo 0,005% (50 ppm).

#### DOSEAMENTO

**A. Por titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5).** Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g de amostra e dissolver em 50 ml de ácido acético glacial e 5 ml de anidrido acético. Acrescentar gotas de vermelho de quinaldina SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de vermelho para incolor. Realizar ensaio em branco e proceder às correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,934 mg de C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

**B. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3).** Pesar, exatamente, cerca de 20 mg da amostra e dissolver em metanol para 100 ml. Diluir, sucessivamente, em metanol de modo a obter concentração final de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 251 nm, utilizando metanol como branco. Calcular o teor de C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> na amostra a partir das leituras obtidas.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Esquistossomíctica.

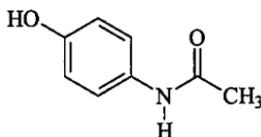
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PARACETAMOL  
*Paracetamololum*



$C_8H_9NO_2$

151,17

0955.01-9

*N*-(4-hidroxifenil)acetamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_9NO_2$ , em relação à substância anidra.

nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paracetamol padrão.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco, inodoro, com leve sabor amargo.

C. A 10 ml de uma solução a 1% (p/V) da amostra adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Deve desenvolver-se cor azul-violácea.

**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*.

ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,3 a 6,5. Determinar na solução saturada.

**Água** (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 168 °C a 172 °C.

**Resíduo por incineração** (V.2.10). No máximo 0,1%.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada sobre sílica-gel, 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 paracetamol padrão, preparado de maneira idêntica.

**Cloreto** (V.3.2.1). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar e adicionar 1 ml de ácido nítrico 2 *M*. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfato** (V.3.2.2). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar quantitativamente para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, da 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

**Sulfeto.** Pesar cerca de 2,5 g da amostra em béquero 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 béquero com o vidro de re-

lógico 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** (V.3.2.3.-3 - Método II). Dissolver 1 g da amostra em mistura de 85 partes de acetona e 15 partes de água. Completar para 20 ml usando a mesma mistura de solventes. Transferir 12 ml da solução obtida para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* (V.3.2.3.-3). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 ml de ácido sulfúrico. A cor da solução (V.2.12) não é mais intensa que a da solução padrão de cor A.

**Aminofenol livre.** Dissolver 0,5 g da amostra numa mistura de metanol-água (1:1) e completar o volume para 10 ml com a mesma mistura de solventes. Preparar 10 ml de solução padrão contendo 0,5 g de paracetamol padrão 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 solução problema não é mais corada de azul que a solução padrão.

**Cloroacetanilida.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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-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 centrífuga de 15 ml com tampa, adicionar 5 ml de éter etílico, agitar mecanicamente por 30 minutos e centrifugar a 1 000 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%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da 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, 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 (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste de 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%, 1cm) = 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  $C_8H_9NO_2$ .

### 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 (V.2.14.-3) 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 padrão, 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 violácea, que não muda para vermelha.

**C.** O ponto de fusão do resíduo obtido no teste A de *Identificação* é de, aproximadamente, 169 °C.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 5,8, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 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 (V.2.14.-3), em comparação com uma solução de paracetamol padrão 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% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_9NO_2$  se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**p-Aminofenol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 µm); fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

*Fase móvel:* preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,1 M utilizando como solvente mistura água-metanol-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 p-aminofenol em metanol 15% (V/V).

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl da *solução (1)* e da *solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A área do pico correspondente ao p-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-tolueno (65:25:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 200 µl da *solução (1)* e 40 µl 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 centrífuga de 15 ml com tampa de vidro esmerilhada. Adicionar 5 ml de éter etílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Centrifugar a 1 000 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 suficiente para produzir 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  $R_f$  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 man-

cha correspondente a *p*-cloroacetanilida apresenta  $R_f$  de maior valor.

#### DOSEAMENTO

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 (V.2.14.-3), 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.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de  $C_8H_9NO_2$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução oral equivalente a 0,1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com metanol e homogeneizar. 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. Proteger a solução da luz e, imediatamente, traçar o espectro de absorção na faixa de 200 a 400 nm (V.2.14.-3). O espectro resultante apresenta máximo de absorção em 249 nm.

**B.** Transferir para funil de separação volume da solução oral equivalente a 0,1 g de paracetamol. Adicionar 3 ml de ácido clorídrico 0,1 M, agitar, extrair com 10 ml de éter etílico e evaporar o extrato orgânico até cerca de 1 ml. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 0,1 M e continuar evaporação do éter etílico. Esfriar e adicionar 2 gotas de dicromato de potássio SR ao resíduo final. Desenvolve-se coloração laranja escura.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,8 a 6,1.

### ENSAIOS DE PUREZA

**p-Aminofenol.** Proceder conforme descrito em *p-aminofenol*, na monografia de *paracetamol comprimidos*. Utilizar as soluções descritas a seguir.

**Solução (1):** agitar um volume da solução oral equivalente a 0,5 g de paracetamol com 15 ml da fase móvel e diluir para 25 ml com o mesmo solvente. Filtrar se necessário.

**Solução (2):** preparar solução a 0,0024% (p/V) de p-aminofenol na fase móvel.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Transferir volume da solução oral equi-

valente a 0,1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com metanol e homogeneizar. 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 (V.2.14.-3) 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.** Por *cromatografia líquida de alta eficiência*. Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm, coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano, fluxo da fase móvel de 1,5 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de água e metanol (3:1).

**Solução amostra:** transferir um volume precisamente medido da solução oral, equivalente a 0,5 g de paracetamol, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para um segundo balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar. Transferir 25 ml da solução anterior para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com a fase móvel, homogeneizar e filtrar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de paracetamol padrão em metanol de modo a obter concentração final de 0,01 mg/ml.

O desvio padrão relativo das áreas dos picos para injeções em replicatas não é superior a 2%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## PERMANGANATO DE POTÁSSIO

*Kalii permanganas*

KMnO<sub>4</sub>

158,03

1023.09-8

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 posto em contato com substâncias orgânicas ou substâncias facilmente oxidáveis, tanto em solução como no estado seco.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais violeta-escuros de brilho metálico azulado, inodoros, inalteráveis ao ar.

**Solubilidade.** Solúvel em água fria, facilmente solúvel em água fervente.

### IDENTIFICAÇÃO

Responde às reações características do íon permanganato (V.3.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Cloreto** (V.3.2.1). Dissolver 0,75 g de permanganato de potássio em 25 ml de água, adicionar 3 ml de etanol 96%, aquecer por dois a três minutos e, em seguida, esfriar. Diluir para 30 ml com água e filtrar. O filtrado é incolor. Diluir 10 ml do filtrado para 15 ml com água. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfato** (V.3.2.3). Diluir 12 ml do filtrado, obtido no ensaio de *Cloreto*, para 15 ml, com água. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 2 g da amostra em 150 ml de água, aquecer até ebulição.

Filtrar imediatamente através de um filtro de vidro de média porosidade previamente tarado. Lavar o filtro com três porções de 50 ml de água quente. Levantar o filtro à estufa por 3 horas a 105 °C. No máximo 0,2%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em dessecador sob pressão reduzida, sobre sílica-gel, por 18 horas, em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,125 g da amostra e dissolver em 25 ml de água. Adicionar 2 ml de ácido sulfúrico previamente diluído com 5 ml de água e, em seguida, 50 ml de ácido oxálico 0,05 M, 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.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-séptico tópico.

---

### XII.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

#### Ácido oxálico 0,05 M SV

*Especificação* - Contém 6,45 g de ácido oxálico diidratado em água para 1 000 ml.

*Padronização* - Titular com permanganato de potássio 0,02 M SV recém-padronizado, conforme descrito em *permanganato de potássio 0,02 M SV*. Cada ml de permanganato de potássio equivale a 6,3025 mg de ácido oxálico diidratado.

*Conservação* - Em local protegido da luz.

*Armazenagem* - Em frascos providos de tampa esmerilhada.

#### Permanganato de potássio 0,02 M SV

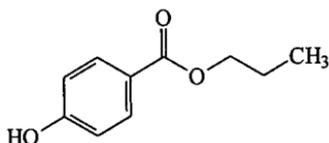
*Preparação* - Dissolver cerca de 3,3 g de permanganato de potássio em 1 000 ml de água e ferver a solução por cerca de 15 minutos. Deixar em repouso por, no mínimo, 2 dias em frasco bem-fechado. Filtrar através de cadinho de gooch com camada de amianto.

*Padronização* - Pesar exatamente cerca de 0,2 g de oxalato de sódio, previamente dessecado a 110 °C até peso constante e dissolver em 250 ml de água. Adicionar 7 ml de ácido sulfúrico, aquecer a cerca de 70 °C e titular com a solução de permanganato de potássio até que uma coloração rosa pálida persistente por 15 segundos seja produzida. A temperatura ao final da titulação não deve ser inferior a 60 °C. Cada ml de permanganato de potássio 0,02 M SV equivale a 6,7 mg de oxalato de sódio. Uma vez que o permanganato de potássio é reduzido em contato com substâncias orgânicas, deve-se operar com a aparelhagem totalmente de vidro ou outro material inerte adequado.

*Conservação* - Em local protegido da luz.

*Armazenagem* - Em frasco âmbar com tampa esmerilhada.

**PROPILPARABENO**  
*Propylis parahydroxibenzoas*



$C_{10}H_{12}O_3$

180,20

1637.02-9

Éster propílico do ácido 4-hidroxibenzoico

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó branco cristalino.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água e em água fervente, facilmente solúvel em metanol, etanol e éter etílico.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): entre 96,0 °C e 99,0 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 propilparabeno padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 230 a 280 nm, de uma solução a 0,0005% (p/V) em etanol, exibe máximo em 258 nm e a absorvância se encontra na faixa de 0,440 a 0,475.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/V) em etanol é límpida e incolor.

**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 solução de verde de bromocresol SI. Não é necessário mais que 0,1 ml de solução de hidróxido de sódio 0,1 M SV para a viragem do indicador.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e ácido fórmico anidro-acetato de etila-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 no cromatograma da *solução (1)*, exceto a principal, não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*.

#### DOSEAMENTO

Transferir 2 g da amostra para um erlenmeyer provido de rolha esmerilhada, adicionar 40 ml de solução de hidróxido de sódio *M SV*. Adaptar condensador de refluxo e aquecer cuidadosamente por 30 minutos. Titular o excesso de hidróxido de sódio com solução de ácido sulfúrico 0,5 *M SV* determinando o ponto final potenciométricamente. Efetuar ensaio em branco e fazer as correções necessárias.

Cada ml de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 180,2 mg de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

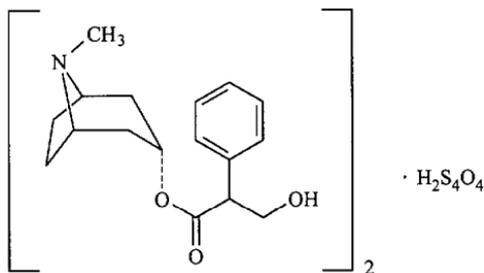
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Conservante.

## SULFATO DE ATROPINA

*Atropini sulfas* $(C_{17}H_{23}NO_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ 

694,84

0079.05-7

Sulfato de endo-(±)- $\alpha$ -(hidroximetil)benzeno-ácido acético 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il éster monoidratado

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $(C_{17}H_{23}NO_2)_2 \cdot H_2SO_4$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, eflorescente ao ar seco, lentamente alterado pela luz.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e em glicerina e praticamente insolúvel em éter etílico e clorofórmio.

## Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão** (V.2.2): não inferior a 187 °C. Determinar imediatamente após dessecação da amostra a 120 °C por 4 horas.

## IDENTIFICAÇÃO

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 padrão. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 sulfato de atropina padrão.

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 *secura* em banheira. 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 alguns miligramas da amostra em 5 ml de água, acidificar com ácido clorídrico 2 M e adicio-

nar 1 ml de solução de iodobismutato de potássio aquo-acético SR. Forma-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 (V.3.1.1.-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,5 a 6,2. Determinar em solução a 2% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona-água-amônia solução concentrada (90:7:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 ml 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 padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura de 100 °C a 105 °C, por 15 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com solução de iodobismutato de potássio-ácido tartárico 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)*.

**Apotropina.** Preparar solução a 0,1% (p/V) em ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 245 nm (V.2.14.-3), 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 (V.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** (V.2.20.1). No máximo 4,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5.). Dissolver cerca de 1 g da amostra, exatamente pesada, 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 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Solução de iodobismutato de potássio-ácido tartárico

**Preparação** - Dissolver 10 g de ácido tartárico em 40 ml de água e adicionar 0,85 g de subnitrito de bismuto. Agitar durante uma hora, adicionar 20 ml de solução de iodeto de potássio a 40% (p/V) e homogeneizar. Deixar em repouso durante 24 horas e filtrar. Dissolver 10 g de ácido tartárico em 50 ml de água, adicionar 5 ml da solução anterior e homogeneizar.

## SULFATO DE ATROPINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de sulfato de atropina em água para injetáveis. 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 proceder conforme descrito no teste *A* de *Identificação* na monografia de *sulfato de atropina*, a partir de "extrair com duas porções de 10 ml de éter etílico..."

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel *G*, como suporte, e mistura de clorofórmio-acetonadietilamina (50:40:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: 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 (2)*: solução a 0,5% (p/V) de sulfato de atropina padrão em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 105°C por 20 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com solução de iodobismutato de potássio-ácido tartárico. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em tamanho, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)*.

**C.** Evaporar até *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 *secura* em banho-maria. Formar-se resíduo amarelo. Após esfriar, adicionar 2 ml de acetona e 0,2 ml de solução a 3% (p/V) de hidróxido de potássio em metanol. Desenvolve-se coloração violeta.

**D.** Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1.-5).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,0 a 6,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 55,6 UE/mg de sulfato de atropina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

*Tampão acetato*: dissolver o equivalente a 0,05 mol de acetato de sódio em água, adicionar 2,9 ml de ácido acético glacial e completar o volume com água para 1 000 ml.

*Fase móvel*: transferir 5,1 g de sulfato ácido de tetrabutilamônio para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 50 ml de acetonitrila e completar o volume com *tampão acetato*. Ajustar o pH para 5,5 ± 0,1 com hidróxido de sódio 5 *M*.

*Solução amostra*: transferir volume do medicamento equivalente a cerca de 2 mg de sulfato de atropina monohidratado para balão volumétrico de 25 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de atropina padrão e diluir com água de modo a obter concentração equivalente a 80 µg/ml de sulfato de atropina diidratado.

*Solução de resolução:* diluir um volume de solução aquosa de ácido *p*-hidroxibenzóico a 2,5 mg/ml com quatro volumes da *solução padrão*. Injetar 100 ml.

O tempo de retenção do ácido *p*-hidroxibenzóico é cerca de 1,6 vezes superior ao do sulfato de atropina. A resolução entre os picos do ácido *p*-hidroxibenzóico e do sulfato de atropina não é inferior a 2,2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos não é superior a 1,5%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 100 ml das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogra-

mas e medir as áreas dos 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.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de dose única ou dose múltipla, preferencialmente de vidro tipo I.

#### ROTULAGEM

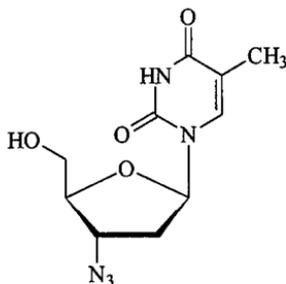
Observar a legislação vigente.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Solução de iodobismutato de potássio-ácido tartárico

*Preparação* - Dissolver 10 g de ácido tartárico em 40 ml de água e adicionar 0,85 g de subnitrito de bismuto. Agitar durante uma hora, adicionar 20 ml de solução de iodeto de potássio a 40% (p/V) e homogeneizar. Deixar em repouso durante 24 horas e filtrar. Dissolver 10 g de ácido tartárico em 50 ml de água, adicionar 5 ml da solução anterior e homogeneizar.

**ZIDOVUDINA***Zidovudinum* $C_{10}H_{13}N_5O_4$ 

267.2

1682.01-6

1-(3-Azido-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , em relação à substância dessecada.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de zidovudina padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó branco ou acastanhado. Apresenta polimorfismo.

**B.** Proceder conforme indicado em *Poder rotatório específico*.

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

**ENSAIOS DE PUREZA****Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde a aproximadamente 124 °C.

**Limpidez e cor da solução (TV.-3 e V.2.12).** Dissolver 0,5 g em 50 ml de água, aquecendo se necessário. A solução não é mais intensamente corada do que a solução padrão de cor obtida pela mistura de 1 ml da solução padrão de cor G com 7 ml de água.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +60,5° a +63,0°, a 25 °C, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/V) em etanol.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 1%.

**IDENTIFICAÇÃO**

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,25%.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

**Substâncias relacionadas.**

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)*, utilizando sílica-gel

GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de metanol e diclorometano (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 g de amostra em metanol e diluir para 10 ml com o mesmo solvente.

*Solução (2):* dissolver em metanol 20 mg de timina padrão, 20 mg da impureza de zidovudina A (1-[(2*R*,5*S*)-5-hidroximetil-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 5 minutos e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha correspondente à impureza de zidovudina A não é mais intensa do que a mancha correspondente no cromatograma obtido com a *solução (3)* (no máximo 0,5%) e qualquer mancha, com exceção da principal e as manchas correspondentes à impureza de zidovudina e timina não são mais intensas do que a mancha correspondente à zidovudina no cromatograma obtido com a *solução (3)* (no máximo 0,5%). Nebulizar a placa com solução de vanilina a 1% (p/V) em ácido sulfúrico. No cromatograma obtido com a *solução (1)*, qualquer mancha correspondente ao trifenilmetanol não é mais intensa do que a mancha correspondente no cromatograma obtido com a *solução (3)* (no máximo 0,5%). O teste é válido se o cromatograma obtido com a *solução (2)* apresentar quatro manchas claramente separadas, correspondentes à timina padrão, à impureza de zidovudina A, à zidovudina e ao trifenilmetanol, em ordem crescente de fator de retenção (R<sub>f</sub>).

**B.** Proceder conforme descrito no *Doseamento*. Injetar, separadamente, 10 µl de cada uma das soluções: *solução (1)*, *solução (4)*, *solução (6)* e *solução (7)*. Continuar a cromatografia por 1,5 vezes o tempo de retenção do pico principal no cromatograma obtido com a *solução (1)*. As substâncias são eluídas na seguinte sequência: timina, zidovudina e impureza de zidovudina B. No cromatograma obtido com a *solução (1)*, a área de qualquer pico correspondente à timina não é maior do que a área do pico no cromatograma obtido com a *solução (4)* (no máximo 2%). A área de qualquer pico correspondente à impureza de zidovudina B não é maior do que a área do pico correspondente no cromatograma obtido com

a *solução (6)* (no máximo 1%). A área de qualquer outro pico, com exceção do principal, não é maior do que a área do pico no cromatograma obtido com a *solução (7)* (no máximo 0,5%). A soma das áreas de todos os picos, com exceção do principal, obtidos no cromatograma com *solução (1)*, não é maior do que seis vezes a área do pico obtida com *solução (7)* (no máximo 3%). Desprezar qualquer pico com área menor do que 10% da área do pico obtido no cromatograma obtido com a *solução (7)*.

**Metais pesados** (V.3.2.3.-3 - Método IV). Determinar em 1 g de amostra. Utilizar 2 ml de solução padrão de chumbo (10 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 octadecilsilano (5 µm); fluxo da fase móvel de 1,2 ml/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol-água (20:80).

*Solução (1):* dissolver 50 mg da amostra na fase móvel e diluir para 50 ml com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 10 ml da *solução (1)* para 50 ml com a fase móvel.

*Solução (3):* dissolver 10 mg de zidovudina padrão na fase móvel e diluir para 50 ml com o mesmo solvente.

*Solução (4):* dissolver 10 mg de timina padrão em metanol e diluir para 50 ml com o mesmo solvente. Diluir 5 ml desta solução para 50 ml com a fase móvel.

*Solução (5):* dissolver 5 mg da impureza de zidovudina B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona, em 25 ml da *solução (3)* e diluir para 50 ml com a fase móvel.

*Solução (6):* diluir 5 ml da *solução (5)* para 50 ml com a fase móvel.

*Solução (7):* diluir 0,25 ml da *solução (1)* para 50 ml com a fase móvel.

O fator de cauda não deve ser maior que 1,5. A resolução entre os picos da zidovudina e da impureza de zidovudina B não é menor que 1,4. O desvio

padrão relativo das áreas das replicatas dos picos obtidos não é maior que 2%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µl das soluções (2) (3) e (5), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  na amostra, a partir das respostas obtidas para as soluções (2) e (3).

#### ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-retroviral.

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS  
NA PARTE I**

**V.2.23 ESPECTROFOTOMETRIA DE EMISSÃO ATÔMICA**

Espectrofotometria de emissão atômica é o método que permite determinar a concentração de um elemento numa substância pela medida da intensidade de uma das linhas de emissão do vapor do elemento ao ser atomizado. A determinação é feita no comprimento de onda correspondente a esta linha de emissão.

**Equipamento**

Consiste de um atomizador (chama, plasma, arco, entre outros), do monocromador e do detector. Se o atomizador é a chama, o solvente de escolha para o preparo da solução amostra e soluções de referência é a água. Os solventes orgânicos podem ser usados, desde que se assegure que o solvente não interfira na estabilidade da chama.

**OPERAÇÃO**

O equipamento deve ser operado de acordo com as instruções do fabricante e no comprimento de onda prescrito. Ajusta-se o zero do equipamento com o solvente injetado no equipamento. Em seguida, injeta-se a solução de referência mais concentrada e a sensibilidade do aparelho é ajustada para obter a sensibilidade desejada. As determinações são feitas por comparação com soluções de referência, contendo concentrações conhecidas do elemento em análise. As determinações podem ser feitas pelo Método de Calibração Direta (Método I) ou pelo Método de Adição Padrão (Método II).

**Método I (Calibração direta)**

Preparar ao menos três soluções de referência do elemento a ser dosado, abrangendo a faixa de concentrações recomendada pelo fabricante do aparelho para o elemento em análise. Todos os reagentes

empregados no preparo da solução amostra devem ser igualmente incluídos, nas mesmas concentrações, às soluções de referência. Após a calibração do aparelho com solvente, injetar, três vezes, cada uma das soluções de referência e, após a estabilização da leitura, registrar o resultado, lavando o sistema com o solvente após cada injeção. Traçar a curva de calibração, plotando a média das leituras de cada grupo de três, com a respectiva concentração. Preparar a solução da substância a ser dosada conforme indicado na monografia, ajustando sua concentração para que esta fique dentro da faixa das concentrações das soluções de referência. Injetar a solução amostra no aparelho, registrar a leitura e lavar o sistema com o solvente. Repetir esta seqüência duas vezes e, adotando a média de três leituras, determinar a concentração do elemento pela curva de concentração.

**Método II (Adição padrão)**

Adicionar a cada um de, ao menos, três balões volumétricos similares, volumes iguais de solução da substância a ser dosada, preparada conforme indicado na monografia. Juntar a todos os balões, com exceção de um, volumes medidos da solução de referência especificada, de modo a obter uma série de soluções contendo quantidades crescentes do elemento sob análise. Diluir convenientemente o volume de cada balão com água. Após calibrar o espectrofotômetro com água, como indicado acima, registrar três vezes as leituras de cada solução. Transferir os resultados das leituras e as concentrações correspondentes para gráfico cujos eixos interceptem em zero de elemento adicionado e zero de leitura. Extrapolar a linha reta que une os pontos até a interceptação do eixo de concentrações. A distância entre este ponto e a intersecção dos eixos representa a concentração do elemento dosado na amostra.

**V.3.2.7 ENSAIO-LIMITE PARA CÁLCIO**

A 0,2 ml da solução padrão alcoólica de cálcio 100 ppm, adicionar 1 ml de oxalato de amônio SR. Aguardar 1 minuto e adicionar mistura de 1 ml de ácido acético diluído e 15 ml da solução amostra preparada como descrito na monografia. Agitar. Preparar o padrão da mesma maneira, utilizando mistura de 10 ml da solução padrão de cálcio 10 ppm, 1 ml de ácido acético diluído e 5 ml de água.

Após 15 minutos, qualquer opalescência da preparação amostra não é mais intensa do que a obtida com a preparação padrão.

**Solução padrão de cálcio 400 ppm** - Dissolver em água 1,000 g de carbonato de cálcio e 23 ml de ácido clorídrico *M*. Completar o volume para 100 ml com água. Imediatamente antes do uso, diluir 10 ml desta solução para 100 ml com água.

**Solução padrão de cálcio 100 ppm** - Dissolver em água 0,624 g de carbonato de cálcio e 3 ml de ácido acético. Completar o volume com água para 250 ml. Imediatamente antes do uso, diluir 10 ml desta solução para 100 ml com água.

**Solução padrão alcoólica de cálcio 100 ppm** - Dissolver em água 2,5 g de carbonato de cálcio e 12 ml de ácido acético. Completar o volume com água para 1 000 ml. Imediatamente antes do uso, diluir 10 ml desta solução para 100 ml com etanol.

**Solução padrão de cálcio 10 ppm** - Dissolver em água 0,624 g de carbonato de cálcio e 3 ml de ácido acético. Completar o volume com água para 250 ml. Imediatamente antes do uso, diluir 10 ml desta solução para 1 000 ml com água.

## V.3.2.8 ENSAIO-LIMITE PARA MAGNÉSIO

Medir 10 ml da solução amostra e adicionar 0,1 g de tetraborato sódico. Ajustar o pH para a faixa compreendida entre 8,8 e 9,2 com ácido clorídrico SR ou hidróxido de sódio SR. Transferir para ampola de decantação e extrair 2 vezes, agitando por 1 minuto cada vez, com 5 ml da solução de hidroxiquinolina a 0,1% (p/V) em clorofórmio. Deixar decantar, separar e descartar a camada orgânica. Adicionar à camada aquosa 0,4 ml de butilamina e 0,1 ml de trietanolamina. Ajustar o pH da solução para a faixa de 10,5 a 11,5, se necessário. Adicionar 4 ml da solução de hidroxiquinolina a 0,1% (p/V) em clorofórmio, agitar por 1 minuto e deixar separar as camadas. Utilizar a camada inferior para a comparação. Preparar solução padrão de magnésio da mesma maneira, utilizando mis-

tura de 1 ml da solução padrão de magnésio (10 ppm de Mg) e 9 ml de água.

Qualquer coloração obtida na preparação amostra não é mais intensa do que a coloração da preparação padrão.

**Solução padrão de magnésio 100 ppm** - Dissolver 1,010 g de sulfato de magnésio heptaidratado em água e completar o volume para 100 ml com água. Diluir 10 ml desta solução para 100 ml com água.

**Solução padrão de magnésio 10 ppm** - Dissolver 1,010 g de sulfato de magnésio heptaidratado em água e completar o volume a 100 ml com água. Diluir 10 ml desta solução para 1 000 ml com água.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### **Butilamina**

*Fórmula e massa molecular* -  $C_4H_{11}N$  - 73,1

*Descrição* - Líquido incolor, miscível com água, etanol e éter etílico.

*Características físicas* - Faixa de ebulição: aproximadamente 78 °C.

*Informação adicional* - Destilar e utilizar dentro de um mês.

### **Sulfato de magnésio heptaidratado**

*Fórmula e massa molecular* -  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  - 246,5

*Descrição* - Pó branco cristalino ou cristais incolores brilhantes, solúveis em água, muito solúveis em água fervente, praticamente insolúveis em etanol.

### **Trietanolamina**

*Sinonímia* - 2,2',2''-nitriлотrietanol

*Fórmula e massa molecular* -  $C_6H_{15}NO_3$  - 149,2

*Descrição* - Líquido incolor, viscoso, muito higroscópico, que se torna marrom pela exposição ao ar. Miscível com água, acetona, etanol e metanol.

*Características físicas* - Densidade: aproximadamente 1,13.

*Conservação* - Armazenar em recipientes hermeticamente fechados ao abrigo da luz.

**V.3.2.9 ENSAIO-LIMITE PARA MAGNÉSIO E METAIS  
ALCALINO-TERROSOS**

A 200 ml de água adicionar 0,1 g de cloridrato de hidroxilamina, 10 ml tampão cloreto de amônio pH 10, 1 ml de solução de sulfato de zinco 0,1 M e cerca de 15 mg de negro de eriocromo T, triturado. Aquecer a cerca de 40 °C. Titular com edetato dissódico 0,01 M SV até a coloração violeta mudar para azul. Adicionar a esta solução quantidade prescrita da amostra em exame, dissolvida em 100 ml de água ou preparada de

modo descrito na monografia. Se a coloração da solução mudar para violeta, titular com edetato dissódico 0,01 M SV até a viragem para azul.

O volume da solução do edetato dissódico 0,01 M SV utilizado na segunda titulação não excede ao estabelecido na monografia.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Cloridrato de hidroxilamina**

*Fórmula e massa molecular* -  $\text{NH}_2\text{ClO}$  - 69,5

*Descrição* - Pó branco cristalino, muito solúvel em água, solúvel em etanol.

## V.3.2.10 ENSAIO-LIMITE PARA ALUMÍNIO

Introduzir num funil de separação a quantidade prescrita da solução da amostra e extrair com duas porções de 20 ml cada e, em seguida com uma porção de 10 ml da solução de hidroxiquinolina a 0,5% (p/V) em clorofórmio. Diluir os extratos clorofórmicos combinados para 50 ml com clorofórmio.

Preparar o padrão de maneira idêntica, utilizando quantidade prescrita da solução padrão.

Preparar um branco da maneira idêntica, utilizando solução prescrita.

Medir a intensidade da fluorescência (V.2.15) da solução amostra ( $I_1$ ), do padrão ( $I_2$ ) e do branco ( $I_3$ ) utilizando o feixe de excitação em 392 nm e um filtro secundário com a faixa de transmissão centrada em 518 nm ou com o monocromador ajustado para transmitir neste comprimento de onda.

A fluorescência ( $I_1 - I_3$ ) da solução amostra não deve ser maior do que a do padrão ( $I_2 - I_3$ )

**Solução padrão de alumínio 200 ppm** - Dissolver em água 0,352 g de sulfato de alumínio e potássio dodecaidratado. Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico diluído e diluir com água para 100 ml.

**Solução padrão de alumínio 10 ppm** - Dissolver 1,39 g de nitrato de alumínio nonaidratado em água e completar o volume para 100 ml. No momento do uso diluir 10 ml desta solução com água para 1 000 ml.

**Solução padrão de alumínio 2 ppm** - Dissolver em água 0,352 g de sulfato de alumínio e potássio dodecaidratado. Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico diluído e diluir com água para 100 ml. No momento do uso diluir 10 ml desta solução para 1 000 ml.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Ácido sulfúrico diluído**

*Especificação* - Contém 9,8 % (p/V) de  $H_2SO_4$

*Preparação* - Adicionar 5,5 ml de ácido sulfúrico a 60 ml de água. Esfriar e diluir com água para 100 ml.

**Hidroxiquinolina**

*Sinonímia* - 8-hidroxiquinolina.

*Fórmula e massa molecular* -  $C_9H_7NO$  - 145,2

*Descrição* - Pó cristalino, branco ou levemente amarelado, pouco solúvel em água, muito solúvel em acetona, em etanol e em soluções diluídas de ácidos minerais.

*Características físicas* - Faixa de fusão: aproximadamente 75 °C.

**Nitrato de alumínio nonaidratado**

*Fórmula e massa molecular* -  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  - 375,1

*Descrição* - Cristais deliquescentes, muito solúveis em água e em etanol, muito pouco solúveis em acetona.

*Conservação* - Em recipientes hermeticamente fechados.

**Sulfato de alumínio e potássio dodecaidratado**

*Sinonímia* - Alúmen de potássio.

*Fórmula e massa molecular* -  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  - 474,4

*Descrição* - Pó granular ou massa incolor, transparente, muito solúvel em água fervente, solúvel em glicerina, praticamente insolúvel em etanol.

*Conservação* - Em recipientes bem fechados.

**V.3.2.11 ENSAIO-LIMITE PARA FOSFATOS**

A 100 ml da solução preparada conforme descrito na monografia, adicionar 4 ml de reagente sulfomolibdico e agitar. Adicionar 0,1 ml de solução de cloreto estanoso SR e agitar. Proceder do mesmo modo utilizando 2 ml da solução padrão de fosfato 5 ppm e 98 ml de água. Aguardar 10 minutos e comparar as cores utilizando 20 ml de cada preparação.

A coloração da preparação amostra não é mais intensa do que a da preparação padrão.

**Solução padrão de fosfato 5 ppm** - Dissolver 0,716 g de fosfato monobásico de potássio em 1 000 ml de água. No momento do uso diluir 10 ml desta solução para 1 000 ml com água.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Reagente sulfomolibdico**

*Preparação* - Dissolver com aquecimento 2,5 g de molibdato de amônio em 20 ml de água. Diluir 28 ml de ácido sulfúrico em 50 ml de água e esfriar. Misturar as duas soluções e diluir para 100 ml com água.

**V.4.3.1 DETERMINAÇÃO DE METANOL E 2-PROPANOL EM EXTRATOS FLUIDOS**

Proceder a destilação do extrato conforme descrito em *Determinação de etanol (V.3.4.8.1)*. Examinar o destilado por  *cromatografia a gás (V.2.17.5)*, utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama, coluna cromatográfica de vidro, com 2 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno empacotada com copolímero de etilvinilbenzeno/divinilbenzeno, partículas de 125  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , e nitrogênio para cromatografia como gás de arraste, com fluxo de 30 ml/min. Manter a temperatura da coluna em 130 °C, a temperatura do injetor em 200 °C e a temperatura do detector em 220 °C.

**Solução do padrão interno**

Preparar solução contendo 2,5 % (V/V) de 1-propanol em água.

**Solução amostra**

Adicionar a volume determinado de destilado 2 ml da solução de padrão interno. Ajustar o teor de etanol

para 10 % (V/V) pela diluição de 50 ml de água ou adição de etanol a 90 % (V/V).

**Solução padrão**

Preparar 50 ml de solução contendo 2 ml da solução do padrão interno, 10% de etanol a 90% (V/V), 0,05% de 2-propanol (V/V) e quantidade suficiente de metanol anidro, de modo a obter concentração final de metanol de 0,05% (V/V).

**Procedimento**

Injetar separadamente 1  $\mu\text{l}$  de cada uma das soluções. Calcular os teores de metanol e 2-propanol com referência à amostra original.

**TEXTO QUE SUBSTITUI O PUBLICADO,  
ANTERIORMENTE, NA PARTE I**

# CONTEÚDO

I PREFÁCIO

II HISTÓRICO

III COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

IV GENERALIDADES

V MÉTODOS DE ANÁLISE

V.1 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS APLICADOS A MEDICAMENTOS

V.1.1 Determinação de peso em formas farmacêuticas

V.1.2 Determinação de volume em formas farmacêuticas

V.1.3 Determinação de resistência mecânica em comprimidos

V.1.3.1 Dureza

V.1.3.2 Friabilidade

V.1.4 Teste de desintegração

V.1.4.1 Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas

V.1.4.2 Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais

V.1.5 Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas

V.1.6 Uniformidade de doses unitárias

V.2 MÉTODOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

V.2.1 Determinação da massa

V.2.2 Determinação da temperatura e faixa de fusão

V.2.3 Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação

V.2.4 Determinação da temperatura de congelamento

V.2.5 Determinação da densidade de massa e densidade relativa

V.2.6 Determinação do índice de refração

V.2.7 Determinação da viscosidade

V.2.8 Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico

V.2.9 Determinação da perda por dessecação

V.2.10 Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo de incineração)

## CONTEÚDO

- V.2.11 Determinação da granulometria de pós
  - V.2.12 Cor de líquidos
  - V.2.13 Espectrofotometria de absorção atômica
  - V.2.14 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho
  - V.2.15 Espectrofotometria de fluorescência
  - V.2.16 Turbidimetria e nefelometria
  - V.2.17 Cromatografia
    - V.2.17.1 Cromatografia em camada delgada
    - V.2.17.2 Cromatografia em papel
    - V.2.17.3 Cromatografia em coluna
    - V.2.17.4 cromatografia líquida de alta pressão
    - V.2.17.5 Cromatografia a gás
    - V.2.17.6 Material para cromatografia
  - V.2.18 Polarografia
  - V.2.19 Determinação do pH
  - V.2.20 Determinação de água
    - V.2.20.1 Método volumétrico
    - V.2.20.2 Método da destilação azeotrópica
    - V.2.20.3 Método gravimétrico
  - V.2.21 Análise de solubilidade por fases
  - V.2.22 Eletroforese
  - V.2.23 Espectrofotometria de emissão atômica
- V.3 MÉTODOS QUÍMICOS**
- V.3.1 Reações de identificação
    - V.3.1.1 Íons, grupos e funções
      - Acetato
      - Acetila
      - Alcalóide
      - Alumínio, íon
      - Amina aromática primária
      - Amônia e amina alifática volátil
      - Amônio, íon
      - Antimônio III, íon
      - Arsênio
      - Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio
      - Bário, íon
      - Benzoato
      - Bicarbonato
      - Bismuto, íon
      - Bissulfito
      - Borato
      - Brometo
      - Cálcio, íon
      - Carbonato
      - Chumbo, íon
      - Cianeto
      - Citrato
      - Clorato
      - Cloreto
      - Cobre II, íon

## CONTEÚDO

- Éster
- Ferro
- Férrico, íon
- Ferroso, íon
- Fosfato (ou ortofosfato)
- Hipofosfito
- Iodeto
- Lactato
- Lítio, íon
- Magnésio, íon
- Mercúrio
- Mercúrio II, íon
- Mercúrio III, íon
- Nitrato
- Nitrito
- Oxalato
- Permanganato
- Peróxido
- Potássio, íon
- Prata, íon
- Salicilato
- Sódio, íon
- Succinato
- Sulfato
- Sulfito
- Tartarato
- Tiocianato
- Tiosulfato
- Xantina
- Zinco, íon
- V.3.1.2 Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada
- V.3.1.3 Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada
- V.3.1.4 Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada
- V.3.1.5 Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada
- V.3.1.6 Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada
- V.3.2 Ensaios-limite para impurezas inorgânicas
  - V.3.2.1 Ensaio-limite para cloretos
  - V.3.2.2 Ensaio-limite para sulfatos
  - V.3.2.3 Ensaio-limite para metais pesados
  - V.3.2.4 Ensaio-limite para ferro
  - V.3.2.5 Ensaio-limite para arsênio
  - V.3.2.6 Ensaio-limite para amônia
  - V.3.2.7 Ensaio-limite para cálcio
  - V.3.2.8 Ensaio-limite para magnésio
  - V.3.2.9 Ensaio-limite para magnésio e metais alcalino-terrosos
  - V.3.2.10 Ensaio-limite para alumínio
  - V.3.2.11 Ensaio-limite para fosfatos
- V.3.3 Determinações em gorduras e óleos
  - V.3.3.1 Determinação da densidade relativa
  - V.3.3.2 Determinação da temperatura de fusão

## CONTEÚDO

- V.3.3.3 Determinação da temperatura de solidificação
- V.3.3.4 Determinação do índice de refração
- V.3.3.5 Determinação do poder rotatório
- V.3.3.6 Determinação de água e sedimentos
- V.3.3.7 Determinação do índice de acidez
- V.3.3.8 Determinação do índice de saponificação
- V.3.3.9 Determinação do índice de ésteres
- V.3.3.10 Determinação do índice de iodo
- V.3.3.11 Determinação do índice de peróxidos
- V.3.3.12 Determinação do índice de hidroxila
- V.3.3.13 Determinação matéria insaponificável
- V.3.4 Ensaios
  - V.3.4.1 Titulações por diazotização
  - V.3.4.2 Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl
    - V.3.4.2.1 Macrodeterminação (Método I)
    - V.3.4.2.2 Semi-microdeterminação (Método II)
  - V.3.4.3 Método de combustão em frasco de oxigênio
  - V.3.4.4 Titulações complexométricas
    - Alumínio
    - Bismuto
    - Cálcio
    - Chumbo
    - Magnésio
    - Zinco
  - V.3.4.5 Titulações em meio não-aquoso
    - Titulação de substâncias de caráter básico
    - Titulação de sais de ácidos halogenados
    - Titulação de substâncias de caráter ácido
  - V.3.4.6 Determinação de metoxila
  - V.3.4.7 Determinação do dióxido de enxofre
  - V.3.4.8 Determinação do álcool
    - V.3.4.8.1 Método por destilação
    - V.3.4.8.2 Método por cromatografia a gás
  - V.3.4.9 Análise de aminoácidos
- V.4 MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA
  - V.4.1 Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos
    - V.4.1.1 Amostragem qualitativa
    - V.4.1.2 Preparação do material para análise microscópica
  - V.4.2 Métodos de análise de drogas vegetais
    - V.4.2.1 Amostragem
    - V.4.2.2 Determinação de matéria estranha
    - V.4.2.3 Determinação de água em drogas vegetais
    - V.4.2.4 Determinação de cinzas totais
    - V.4.2.5 Determinação de cinzas insolúveis em ácido
    - V.4.2.6 Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais
    - V.4.2.7 Determinação de óleos fixos
    - V.4.2.8 Determinação de cineol
    - V.4.2.9 Determinação do índice de espuma
    - V.4.2.10 Determinação de substâncias extraíveis por álcool (extrato alcoólico)
    - V.4.2.11 Determinação do índice de amargor

## CONTEÚDO

V.4.2.12 Determinação da atividade hemolítica

V.4.2.13 Determinação do índice de intumescência

V.4.3 Métodos de análise de extratos vegetais

V.4.3.1 Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos

### V.5 MÉTODOS BIOLÓGICOS

V.5.1 Testes de segurança biológica

V.5.1.1 Esterilidade

V.5.1.2 Pirogênicos

V.5.1.3 Toxicidade

V.5.1.4 Substâncias vasodpressoras

V.5.1.5 Histamina

V.5.1.6 Contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o Teste de esterilidade

V.5.1.7 Método geral para pesquisa e identificação de patógenos

V.5.1.7.1 Enriquecimento não-seletivo

– Substâncias solúveis na água

– Substâncias oleosas miscíveis em água

– Substâncias solúveis em miristato de isopropila

– Gelatina

– Substâncias insolúveis ou parcialmente solúveis na água

V.5.1.7.2 Fase seletiva e métodos de confirmação

– *Pseudomonas aeruginosa*

– *Staphylococcus aureus*

– *Salmonella sp.*

– *Escherichia coli*

V.5.1.7.3 Descrição dos meios de cultura e reagentes

V.5.1.7.4 Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura

V.5.1.7.5 Capacidade seletiva e nutritiva dos meios de cultura e validação do teste para pesquisa e identificação de patógenos

V.5.1.8 Substâncias pressoras

V.5.1.9 Endotoxinas bacterianas

V.5.2 Ensaio

V.5.2.1 Ensaio biológico de oxitocina

— Método A: hipotensão arterial em frango

— Método B: contração do útero de rata *in vitro*

V.5.2.2 Ensaio biológico de corticotrofina

— Método A: subcutâneo

— Método B: intravenoso

V.5.2.3 Ensaio biológico de insulina

— Método A: convulsão em camundongos

— Método B: glicose sanguínea em coelhos

— Método C: glicose sanguínea em camundongos

V.5.2.4 Duração do efeito da insulina

V.5.2.5 Ensaio biológico de glucagon

V.5.2.6 Ensaio biológico de heparina

V.5.2.7 Ensaio biológico de sulfato de protamina

V.5.2.8 Ensaio biológico de gonadotrofina sérica

V.5.2.9 Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica

V.5.2.10 Ensaio biológico de gonadorelina

V.5.2.11 Ensaio biológico de menotrofina

## CONTEÚDO

- V.5.2.12 Ensaio biológico de digital
- V.5.2.13 Ensaio biológico de vasopressina
- V.5.2.14 Ensaio biológico de lipressina
- V.5.2.15 Ensaio biológico de felipressina
- V.5.2.16 Ensaio biológico de somatotrofina
  - Método A: aumento do peso corporal
  - Método B: método da tibia
- V.5.2.17 Ensaio microbiológico de antibióticos
  - V.5.2.17.1 Ensaio microbiológico por difusão em ágar
  - V.5.2.17.2 Ensaio microbiológico por turbidimetria

## VI PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS APLICÁVEIS AOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

### VI.1 GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

### VI.2 FUNDAMENTOS

### VI.3 VALORES ABERRANTES

### VI.4 ENSAIOS DIRETOS

### VI.5 ENSAIOS INDIRETOS QUANTITATIVOS

#### VI.5.1 Tipo de delineamento

#### VI.5.2 Análise de variância

#### VI.5.3 Testes de validade

#### VI.5.4 Estimativa da potência e limites de confiança

### VI.6 MÉDIAS MÓVEIS

### VI.7 ENSAIOS INDIRETOS "TUDO OU NADA"

### VI.8 COMBINAÇÃO DE ESTIMATIVAS DE POTÊNCIA

#### VI.8.1 Potência média ponderada e limites de confiança

### VI.9 TABELAS ESTATÍSTICAS

### VI.10 EXEMPLOS DE ENSAIOS ESTATÍSTICOS

#### VI.10.1 Exemplo de ensaio direto

#### VI.10.2 Exemplo de ensaios indiretos quantitativos

#### VI.10.3 Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada"

#### VI.10.4 Exemplo de combinação de estimativas de potência

## VII RADIOFÁRMACOS

## VIII PRODUÇÃO DE DISCOS E METODOLOGIA PARA TESTE DE SENSIBILIDADE

### AOS ANTIBACTERIANOS

#### VIII.1 PRODUÇÃO DE DISCOS

#### VIII.2 CONTROLE DE DISCOS

## IX RECIPIENTES E MATERIAIS EMPREGADOS NA SUA FABRICAÇÃO

### IX.1 MATERIAS EMPREGADOS NA FABRICAÇÃO DE RECIPIENTES

#### IX.1.1 Material plástico

— Métodos gerais de análise de materiais plásticos

— Limpeza e grau de opalescência de soluções

— Ensaio por combustão em atmosfera de oxigênio

##### IX.1.1.1 Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC)

##### IX.1.1.2 Poliolefinas

###### IX.1.1.2.1 Polietileno de baixa densidade

###### IX.1.1.2.2 Polietileno de alta densidade

###### IX.1.1.2.3 Polipropileno

###### IX.1.1.2.4 Poliestireno

###### IX.1.1.2.5 Poliestireno opaco

## CONTEÚDO

### IX.2 RECIPIENTES

IX.2.1 Recipiente de vidro

IX.2.2 Recipiente de material plástico

IX.2.2.1 Recipiente de material plástico para soluções injetáveis aquosas

IX.2.2.1.1 Recipiente à base de cloreto de polivinila

IX.2.2.2 Recipiente de material plástico para sangue e produtos do sangue

IX.2.2.2.1 Recipiente à base de cloreto de polivinila para sangue e produtos do sangue, contendo ou não solução anticoagulante

### X MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

X.1 MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO

X.1.1 Métodos físicos

X.1.1.1 Esterilização por calor

X.1.1.2 Esterilização por radiação

X.1.1.3 Esterilização por filtração

X.1.2 Método químico

X.1.2.1 Esterilização pelo óxido de etileno

X.2 INDICADORES BIOLÓGICOS

### XI SUBSTÂNCIAS CORANTES

### XII REAGENTES

XII.1 INDICADORES

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

XII.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

XII.4 TAMPÕES

### XIII ANEXOS

XII.1 METODOLOGIA PARA O TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBACTERIANOS (ANTIBIOGRAMA)

XIII.2 ANIMAIS DE LABORATÓRIO

XIII.2.1 Condições sanitárias

XIII.2.2 Ambiente

XIII.2.3 Nutrição

XIII.2.4 Genética

XIII.2.5 Ética

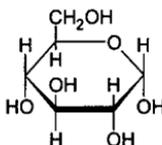
XII.3 NOMES, SÍMBOLOS E MASSAS ATÔMICAS

XII.4 UNIDADES DO SISTEMA INTERNACIONAL (SI) USADAS NA FARMACOPÉIA E EQUIVALÊNCIA COM OUTRAS UNIDADES

XII.5 MICRORGANISMOS EMPREGADOS EM TESTES E ENSAIOS

**TEXTOS QUE SUBSTITUEM OS  
PUBLICADOS, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE II**

**GLICOSE**  
*Dextrosum*



$C_6H_{12}O_6$   
 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

180,16  
198,17

0627.01-1

$\alpha$ -D-glicopiranoose

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101,5% em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor doce.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e pouco solúvel em etanol 96%.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +52,5° a +53,5° (ver *Ensaio de pureza*).

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A 5 ml de solução quente de tartarato cúprico alcalino SR, adicionar algumas gotas de solução a 5% (p/V) da amostra. Forma-se precipitado vermelho de óxido cupioso.

**B.** Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *manitol*, utilizando como referência glicose anidra padrão. A mancha principal, obtida no cromatograma da *solução (1)*, é similar, em posição, cor e tamanho, à mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cor da solução.** Dissolver 12,5 g em água e completar o volume para 25 ml com o mesmo solvente. Esta solução não é mais colorida 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 fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até cor rósea. Deve ser necessário, no máximo, 0,3 ml para neutralização.

**Poder rotatório específico (V.2.8).** Determinar na substância previamente dessecada a 105 °C. Preparar solução de 0,1 g/ml de hidróxido de amônio 0,012 M, deixar em repouso por 30 minutos e efetuar a leitura em tubo de 10 cm em polarímetro calibrado a 20 °C. A leitura deve estar entre +52,5° e +53,2° a 20 °C.

**Água (V.2.20.1).** De 7 a 9,5%, para glicose monohidratada, e, no máximo, 1% para glicose anidra. Determinar em 0,5 g.

**Arsênio (V.3.2.5).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Cloretos (V.3.2.1).** Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,018% (180 ppm).

**Sulfatos (V.3.2.2).** Determinar em 2 g de amostra em comparação a 0,5 ml de ácido sulfúrico 0,01 M. Máximo 0,025% (250 ppm).

**Metais pesados (V.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).

**Dextrinas e açúcares menos solúveis.** Dissolver 1 g de amostra pulverizada em 30 ml de etanol 90% sob aquecimento e agitação, em balão dotado de coluna de refluxo. A solução deve permanecer límpida depois de esfriar.

**Amido solúvel e sulfitos.** Dissolver 1 g em 10 ml de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 M SV. A solução cora-se de amarelo, não devendo aparecer cor azul.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem microbiana (V.5.1.6).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7).** Cumpre o teste.

**Pirogênicos (V.5.1.2).** A glicose para preparação de soluções parenterais de grande volume deve ser

testada quanto à ausência de pirogênicos. Injetar 10 ml/kg de uma solução em água para injeção contendo 50 mg/ml de glicose.

#### DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 0,1 g e dissolver em 50 ml de água, em frasco provido de tampa esmerilhada. Adicionar 25 ml de iodo 0,05 M SV e 10 ml de carbonato de sódio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos protegidos da luz. Adicionar 15 ml de ácido clorídrico diluído SR e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, usando amido SI como indicador. Efetuar ensaio em branco. Cada ml da solução de iodo 0,05 M SV consumido corresponde a 9,008 mg de  $C_6H_{12}O_6$  e a 9,908 mg de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

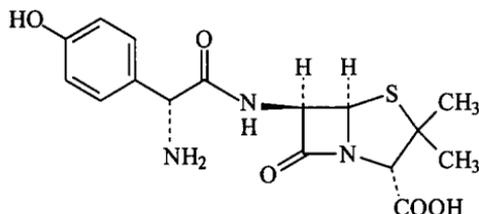
Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Energético, excipiente.

## AMOXICILINA TRIIDRATADA

*Amoxicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_5S$   
 $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

365,41  
 419,46

0060.01-1

Ácido [2*S*-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (*S*\*)]]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4- $\theta$ -4- $\iota$ -1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g e, no máximo, 1050  $\mu$ g de amoxicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, etanol e metanol. Insolúvel em benzeno, hexano, acetato de etila, clorofórmio, éter e acetonitrila. Dissolve em soluções de hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): +290° a +315°, determinado em solução a 0,2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, 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. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma 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 do padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol-clorofórmio-água-acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 ml de cada uma das soluções descritas a seguir:

*Solução (1):* solução a 0,4% (p/V) da amostra em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

*Solução (2):* solução a 0,4% (p/V) do padrão em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução contendo 0,3% (p/V) de ninidrina em álcool. 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).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 0,2% (p/V).

**Água** (V.2.20.1). 11,5 a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1%.

**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.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de amoxicilina, em água, até concentração, aproximada, de 1 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por

15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a 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 3 gotas de solução 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 perfeitamente fechados, protegidos do ar e da luz, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMOXICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Cápsulas de amoxicilina triidratada são constituídas de amoxicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes lubrificantes, diluentes e secantes adequados, incluídos em cápsula de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de Identificação na monografia *amoxicilina triidratada*.

B. Proceder conforme descrito no teste C de Identificação na monografia *amoxicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesta, 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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,01% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  se dissolvem em 90 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 14,5%. Determinar em 0,3 g da amostra.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de 20 cápsulas.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo e transferir quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico. Diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

V<sub>ba</sub> = volume do titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>p</sub> = volume do titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, entre 15 e 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## AMOXICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Amoxicilina triidratada pó para suspensão oral é mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina declarada.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste C de *Identificação* na monografia *amoxicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

### ENSAIO DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3%. Determinar em 0,3 g da amostra.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade exatamente medida, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1mg/ml. Reconstituir a amostra conforme

indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

V<sub>ba</sub> = volume do titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V<sub>p</sub> = Volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

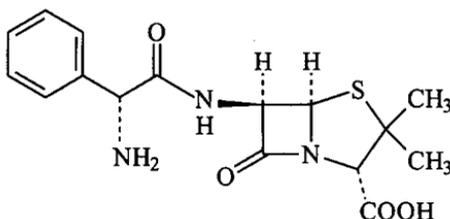
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## AMPICILINA

*Ampicillinum*C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

349,41

0061.01-8

Ácido [2S-[2α,5α,6β(S\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1 050 µg de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a levemente amarelado.

**Solubilidade.** Levemente solúvel em água e em metanol; praticamente insolúvel em acetona, em clorofórmio, em etanol absoluto, em éter etílico; insolúvel em benzeno e em tetracloreto de carbono. Dissolve em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (V.2.2):** 199 °C a 202 °C.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** + 280° a + 305°, determinado em solução a 0,25% (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.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de

potássio apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da ampicilina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel acetona-acetato de amônio 15,4% (p/V) (90:10), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas.

**Solução (1):** solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

**Solução (2):** solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

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).

**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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 2%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

**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* (V.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 A):** solução de naftaleno a 0,005% (p/V) em ciclohexano.

**Solução de dimetilanilina padrão:** dissolver 50 mg de N,N-dimetilanilina 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 A, 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 dos picos principais.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão

e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de ampicilina sódica 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato 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.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA CÁPSULAS

Cápsulas de ampicilina são constituídas de ampicilina triidratada com ou sem, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesto, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato de cobre, 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 a 320 nm (V.2.14.-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para ajuste do zero do aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução padrão na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina dissolvem-se em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17.-4-Método 1). No máximo 4%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 20 cápsulas.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesa-las novamente. Homogenizar os conteúdos e transferir uma quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicio-

nadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml)

F = fator de diluição da amostra

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### Tampão de sulfato de cobre

*Preparação* - No momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monohidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentahidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes e lubrificantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução em ampicilina cápsulas*.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 4%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = Potência da amostra (mg/comprimido);

$V_{ba}$  = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

$V_a$  = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

$V_{bp}$  = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

$V_p$  = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

$S$  = concentração do padrão (mg/ml);

$F$  = fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### **Tampão de sulfato de cobre**

*Preparação* - No momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A*: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B*: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Determinação do volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 2,5%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis** (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o

padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

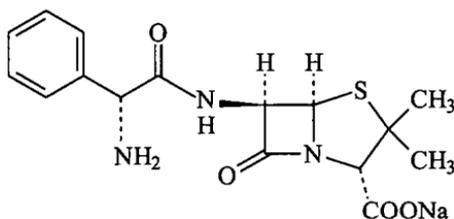
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA SÓDICA**  
*Ampicillinum natriicum*



$C_{16}H_{18}NaN_3O_4S$

371,39

0061.04-2

Sal monossódico do ácido [2*S*-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (*S*\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 845  $\mu$ g e, no máximo, 988  $\mu$ g de ampicilina por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

#### Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 203 °C a 206 °C.

*Poder rotatório específico* (V.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 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 (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF<sup>-254</sup> e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (90: 10), com pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2  $\mu$ l 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) do padrão 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) 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 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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Atende ao teste de *Identificação* para o íon sódio (V.3.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Água** (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

**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.

**N,N-Dimetilanilina.** No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Ensaio de Pureza* na monografia *Ampicilina*.

**Diclorometano.** Não mais que 0,2% (p/p) quando determinado por cromatografia a gás (V.2.17.5) utilizando 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 10% (p/p) de polietilenoglicol 1 000, mantida a 60 °C; injetor a 100 °C; detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 40 ml/minuto.

*Solução de padrão de diclorometano:* transferir 1 ml de solução aquosa de diclorometano 0,2% (V/V) para balão volumétrico de 100 ml. Acrescentar 1 ml da solução aquosa de 1,2-diclorometano 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 a 0,2% (V/V) de

1,2-diclorometano (Padrão interno), completar o volume com água e agitar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de diclorometano, considerando como 1,325 g/ml o valor da densidade a 20 °C.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade.** (V.5.1.1-5). 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.

**Pirogênio.** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar, 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

**Endotoxinas bacterianas.** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em 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 padrão e amostra de ampicilina sódica 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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

da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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 ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ );

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

A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina sódica*.

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). 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.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*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* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração

de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

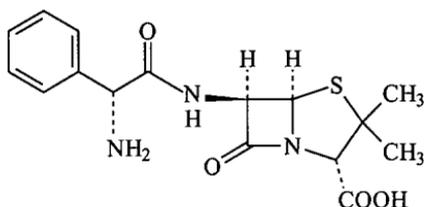
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA TRIIDRATADA**  
*Ampicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_4 \cdot 3H_2O$

403,46

0061.01-8

Ácido [2*S*-[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ (*S*\*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado.

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g e, no máximo, 1 050  $\mu$ g de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol, éter etílico e em óleos fixos. Dissolve-se em soluções de hidróxidos alcalinos.

#### 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 (V.2.14-4) 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 triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como

suporte sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (10:90), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

*Solução (2):* solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de 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)*.

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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). De 12,0 a 15,0%.

**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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina triidratada destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). 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 conforme descrito.

**Pirrogênio** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina na concentração de 20 mg/ml, em solução de hidróxido de sódio 0,05 M.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de ampicilina triidratada, 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato 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 ( $\mu$ g/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 ( $\mu$ g/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 a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Ampicilina triidratada cápsulas são compostas de ampicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesto, 100 rpm  
*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em solução tampão de sulfato de cobre, 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 a absorvância da solução em 320 nm (V.2.14-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de referência na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No mínimo 10,0% e, no máximo, 15,0%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 cápsulas.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M*SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### Tampão de sulfato de cobre

*Preparação* - No momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A*: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B*: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA TRIIDRATADA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina triidratada são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes, lubrificantes e conservantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm  
*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução em Ampicilina cápsulas*.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20). No mínimo, 9,5% e, no máximo, 12%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos a seguir descritos, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica a do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/comprimido);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4 TAMPÕES

##### **Tampão de sulfato de cobre**

*Preparação* - No momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

*Solução A:* dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monohidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

*Solução B:* dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentahidratado em 100 ml de água.

## AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Ampicilina triidratada estéril para suspensão é mistura seca de ampicilina triidratada com um ou mais agentes adequados para suspensão, tampões, estabilizantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina triidratada.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,0. Após reconstituição com o diluente.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No mínimo, 11,4% e, no máximo, 14,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilinas estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina, na concentração de 20 mg/ml, em água isenta de pirrogênios.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência de 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* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

$V_a$  = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

$V_{bp}$  = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

$V_p$  = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

$S$  = concentração do padrão (mg/ml);

$F$  = fator de diluição da amostra.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina triidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *ampicilina triidratada*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Determinação do volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 5,0%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão

fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas 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 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

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);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6.1).**  
Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/ml.  
Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7).**  
Cumpra o teste.

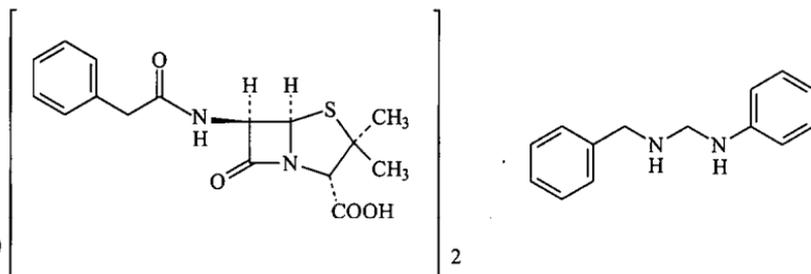
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA BENZATINA**  
*Benzylpenicillinum benzathinum*



$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{20}N_2$

909,13

0111.02-3

Sal composto do ácido [2*S*-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[[fenilacetil]amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico com a *N,N'*-bis(fenilmetil)-1,2-etano-diamina

Apresenta potência de, no mínimo, 1 090 Unidades e, no máximo, 1 272 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em dimetilformamida e formamida, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B, C e D. Os testes de identificação B, C e D podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 benzilpenicilina benzatina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar, separadamente à placa, 1 ml de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução a 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução a 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

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)*.

**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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Adicionar 2 ml de hidróxido de sódio a 0,1 g de amostra e agitar por 2 minutos. Agitar a mistura duas vezes, cada uma com 3 ml de éter etílico. Reunir as camadas etéreas e evaporar até a secura. Dissolver o resíduo em 1 ml de etanol a 50% (V/V). Adicionar 5 ml de solução de ácido pícrico a 1,0% (p/V), aquecer à temperatura de 90 °C, durante 5 minutos, e deixar esfriar lentamente. Separar os cristais e recristalizar com etanol a 25% (V/V) contendo 1% (p/V) de ácido pícrico. Os cristais fundem-se à temperatura de, aproximadamente, 214 °C.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g de amostra em 50 ml de etanol absoluto, adicionando 50 ml de água.

**Água** (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

**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.

#### TEOR DE BENZATINA

**Teor de benzatina.** 24,0 a 27,0%, calculado sobre a substância anidra. Pesar cerca de 1 g de benzilpenicilina benzatina e adicionar 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e 10 ml de solução de hidróxido de sódio a 20% (p/V). Agitar e extrair, quatro vezes, com 50 ml de éter etílico. Lavar a fase etérea reunida, três vezes, com 10 ml de água. Reunir as águas de lavagem e extrair com 25 ml de éter etílico. Juntar esta camada etérea a anteriormente reunida. Reduzir a solução de éter, por meio de evaporação, para volume aproximado de 5 ml. Adicionar 2 ml de etanol absoluto e evaporar a secura. Dissolver o resíduo em 50 ml de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M, empregando 1 ml de solução de 1-naftolbenzina a 1% em ácido acético glacial. Realizar titulação em branco. 1 ml de ácido perclórico 0,1 M é equivalente a 12,02 mg de  $C_{16}H_{20}N_2$ .

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina benzatina destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio de

tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbatos 80. Adicionar penicilinase estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênicos.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos abaixo.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Adicionar metanol ao padrão e amostra até completa dissolução. Diluir, com solução tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução 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 (U/mg);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = peso da amostra (mg).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, à temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina benzatina estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina benzatina com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão e, contendo ou não, um ou mais conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação na monografia *benzilpenicilina benzatina*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Após reconstituição com o diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio de tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbato 80. Adicionar penicilinas estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml em solução salina livre de pirogênicos.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina benzatina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Adicionar metanol à suspensão até completa dissolução. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (tampão 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2000 U/ml de benzilpenicilina benzatina, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (tampão 1) não estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

## **82.1-2 BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL**

---

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

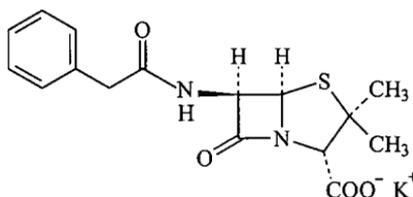
### **EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

### **ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA POTÁSSICA**  
*Benzylpenicillinum kalicum*



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

372,48

0111.03-1

Sal monopotássico do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 1 440 Unidades e de, no máximo, 1 680 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres Físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, éter, óleos e parafina líquida.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): +270° a +300°, determinado em solução a 2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

#### 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 (V.2.14.4) de 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 benzilpenicilina potássica padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução a 0,5% (p/V) da amostra em água.

*Solução (2):* solução a 0,5% (p/V) do padrão em água.

*Solução (3):* solução contendo 0,5% (p/V) do padrão e 0,5% (p/V) de fenoximetilpenicilina potássica padrão 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)*. As manchas obtidas com as *soluções (2) e (3)* não devem ser correspondentes.

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 fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Responde à reação de identificação para íons potássio. (V.3.1.1-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução aquosa, isenta de dióxido de carbono, a 6% (p/V).

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

**Cristalinidade.** Suspendar 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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina potássica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Diluir com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Diluir amostra e padrão até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina potássica utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco da amostra e do padrão, através da titulação de 2 ml da ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato 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 (U/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 (U/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.

## BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina potássica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina potássica e citrato de sódio como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não-superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não-superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *benzilpenicilina potássica*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina, livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina potássica, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir amostra reconstituída e padrão, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina potássica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

### 83.1-2 BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

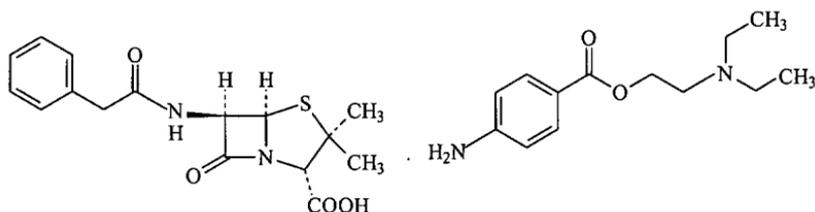
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA PROCAÍNA**  
*Benzylpenicillinum procaïnium*



$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$

588,72

0111.04-X

Sal monodratado composto do ácido [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico com o 2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato (1:1)

Apresenta potência de, no mínimo, 900 Unidades e, no máximo, 1 050 Unidades de benzilpenicilina por miligrama, e não-menor que 39,8% e não mais que 42,0% de  $C_{13}H_{20}N_2O_2$ .

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres Físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e clorofórmio.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): +165° a +180°. Determinado em solução a 1,0% (p/V) da mistura de água e acetona (2:3).

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B, C e D. Os testes de identificação B, C e D podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra, 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 benzilpenicilina procaína padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar separadamente à placa, 1,0  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções:

*Solução (1):* solução 0,5% (p/V) da amostra em acetona.

*Solução (2):* solução 0,5% (p/V) do padrão em acetona.

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)*.

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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 2 M a 0,1 g de amostra. A solução deverá fornecer reações de identificação de *Amina aromática primária* (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g da amostra em 15 ml de água e agitando até completa dissolução.

**Água** (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

**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.

#### TEOR DE PROCAÍNA

Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Dissolver a amostra em tampão fosfato de potássio 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril, e diluir, no mesmo solvente, até obter concentração de 60 U/ml. Dissolver 27,55 mg de cloridrato de procaína padrão em 1 000 ml do tampão fosfato pH 6,0 (cada ml desta solução equivale a 60 unidades de benzilpenicilina procaína). Transferir 1,0 ml das soluções amostra e padrão para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 0,5 ml de ácido clorídrico 4 M e 1,0 ml de nitrato de sódio 0,1% (p/V). Agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de sulfamato de amônio 0,5% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de dicloridrato de *N*-1-naftiletilendiamina 0,1% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Completar os volumes com água destilada. Realizar preparação do branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando a preparação do branco para zerar o aparelho. Calcular o teor de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  na amostra com base nas leituras obtidas.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina procaína destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

**B.** Por *método iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não—estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times Pp \times Pp}{(Vbp - Vp) \times Pa}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = 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 embalada em recipientes estéreis.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Antibiótico.

## BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina procaína estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina procaína com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão, contendo ou não conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *benzilpenicilina procaína*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirôgenos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml, em solução salina livre de pirôgenio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina procaína, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina procaína, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

#### **84.1-2 BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL**

---

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

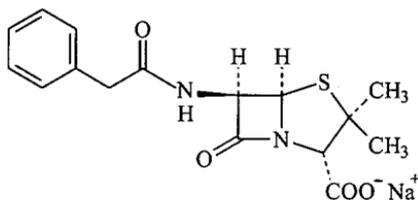
#### **EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

#### **ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**BENZILPENICILINA SÓDICA**  
*Benzylpenicillinum natricum*



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

356,37

0111-05-8

Sal monossódico do ácido [2*S*-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

Apresenta potência de, no mínimo, 1 500 Unidades e, no máximo, 1 750 Unidades de  $C_{16}H_{18}N_2O_4S$  por miligrama.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina sódica padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, éter, óleos e parafina líquida.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico** (V.2.8): +285° a +310°. Determinado em solução a 0,5% (p/V) em água livre de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

**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 (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0 ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1  $\mu$ l de cada uma das seguintes soluções.

*Solução (1):* solução 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e 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)* deve ser semelhante 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 um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. A substância responde à reação de identificação para íons sódio (V.3.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 10% (p/V) em água.

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

**Cristalinidade.** Suspender uma pequena porção da amostra, em óleo mineral 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.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Benzilpenicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir os seguintes testes adicionais:*

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

B. Por método iodométrico. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração

de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar a determinação dos brancos, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato 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 (U/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 (U/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.

## BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina sódica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina sódica e citrato de sódio, como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *benzilpenicilina sódica*.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação.** Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Pirrogênios** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

*Para determinação da potência da benzilpenicilina sódica, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina sódica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

**85.1-2 BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL**

---

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);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

**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 do produto líquido.

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.

**Cloro de sódio.** 0,70% a 0,90% (p/V).

**Fenol.** No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio e proteínas.** No máximo 0,3% (p/V) de nitrogênio não-proteico. 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 0,2% (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 1% 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 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 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.** A *Determinação da potência* em animais suscetíveis pode ser utilizada para identificação do produto, conforme descrito na monografia da amostra correspondente.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Cloro 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 solução de difenilcarbazona-azul de bromofenol e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,2 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 1,17 mg de NaCl. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70 e 0,90% (p/V).

**Fenol.** 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 da solução de 4-aminofenazona a 0,1% (p/V) e 5 ml de solução aquosa 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 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 de calibração 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. No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio protéico e proteínas** (V.3.4.2). 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 pela equação:

$$ST = \frac{B}{C} \times 100$$

Em que

ST = % de sólidos totais;

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 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 uma 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 porcentual de perda de peso, no mínimo, de três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (V.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste. Utilizar amostragem de, no mínimo,  $0,4\sqrt{n}$ , em que "n" corresponde ao número total de ampolas ou frascos-ampola do lote final. Quando se utiliza o método de filtração por membrana, esta deve ter porosidade nominal de 0,45 µm. Não havendo presença de microrganismos ao final do teste, a amostra é considerada satisfatória. Em caso de crescimento microbiano, repetir o ensaio até duas vezes, utilizando para a primeira repetição a mesma amostragem do ensaio inicial. Para a segunda repetição, utilizar o dobro de amostras.

Interpretação dos resultados:

ensaio 1° ( $0,4\sqrt{n}$ )	repetição ( $0,4\sqrt{n}$ ) <sup>2</sup>	repetição ( $0,8\sqrt{n}$ )	resultado
-			satisfatório
+	-		satisfatório
+	+		insatisfatório*
+	+	-	satisfatório**
+	+	+	insatisfatório***

\* mesmo microrganismo isolado no ensaio e 1ª repetição

\*\* diferentes microrganismos isolados no ensaio e 1ª repetição

\*\*\* presença de qualquer microrganismo

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg e não reutilizar os animais usados no teste.

## 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.

---

**XII.1 INDICADORES****Solução de difenilcarbazona-azul de bromofenol SI**

*Preparação* - Em balão volumétrico de 25 ml, dissolver 12 mg de difenilcarbazona e 12,5 mg de azul de bromofenol em 15 ml de etanol. Completar o volume com etanol e acondicionar a solução em frasco âmbar à temperatura de 4 °C a 8 °C.

**XII.4 TAMPÕES****Tampão borato - pH 9,0**

*Preparação* - Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*, preparadas como se segue.

*Solução A*: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

*Solução B*: dissolver 2 g de hidróxido de sódio em água e completar o volume para 500 ml com o mesmo solvente.

## 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 ressuspenso 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 *ensaio microbiológico*

(unidades formadoras de colônias). As colônias são rugosas, predominantemente espraçadas e não-pigmentadas.

#### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.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 que variam de zero a seis. No máximo grau cinco.

Grau	Estado de Agregação
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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**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, inguinais, 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.

#### ENSAIO MICROBIOLÓGICO

**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 ao *Ensaio microbiológico*. 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

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA FEBRE AMARELA

*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 microrganismos contaminantes), se origina o lote-semente secundário. Esse lote deve ser avaliado quanto à neurovirulência em macacos suscetíveis e não pode apresentar microrganismos 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 *Determinação de potência*.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICO

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Endotoxina bacteriana (V.5.1.9).** Cumpre o teste. No máximo 10 UE/ml.

**Ovalbumina residual.** Três frascos de um mesmo lote de vacina liofilizada e ovalbumina padrão são submetidos ao método imunoenzimático ELISA. A curva padrão de ovalbumina é feita nas concentrações de 100 a 0,5 µg com diluições usando fator 2 e a vacina é diluída em 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-ovalbumina (coelho) em tampão carbonato-bicarbonato de sódio e bloqueada com soro albumina bovina 3%. A incubação é feita por 30 minutos a 37 °C. As placas são lavadas com PBS/T20 0,05% (salina tampão fosfato com tween 20) e o soro anti-ovalbumina (coelho) conjugado a peroxidase em 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 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 ovalbumina 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 ovalbumina residual for menor ou igual que 5 µg/dose.

**DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA**

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 mé-

dio; (d) o número de UFP seja decrescente em relação às diluições crescentes.

A potência em UFP/dose tem que ser equivalente a 1 000 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 à *Determinação de potência*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias a 36 °C e analisar conforme descrito em *Determinação de potência*. A vacina não pode perder mais que 1 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**

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Soro anti-ovalbumina (coelho)**

*Preparação* - Imunizar coelhos com ovalbumina numa concentração de 20 µg/dose com adjuvante completo de Freud em três doses com um intervalo de 15 dias cada dose. Sangrar os coelhos após 7 dias e testar o soro em um ELISA com um conjugado anti-ovalbumina preparado em uma diluição 1:10.

**Soro anti-ovalbumina (coelho) conjugado a peroxidase**

*Preparação* - Utilizar o soro anti-ovalbumina (coelho) e conjugá-lo a peroxidase. E testar em um ELISA para validá-lo.

**Soro Albumina Bovina - BSA 3%**

*Preparação* - Dissolver 15 gramas de Soro albumina bovina (BSA) em 500 ml de água destilada. Filtrar em filtro 0,22 µm. Distribuir em frascos com 40 ml cada. Estocar a -20 °C.

**Ovalbumina Padrão (100 µg/ml)**

*Preparação* - Dissolver 1 g de ovalbumina Grau VI em 10 ml de água destilada (100 mg/ml). Misturar bem com agitação para evitar a formação de espuma. Diluir 100 µl da albumina 100 mg/ml em 100 ml de água para obter uma concentração de 100 µg/ml. Armazenar em alíquotas e conservar a -20 °C.

**Ácido Sulfúrico 2 M**

*Preparação* - Adicionar 55 ml de ácido sulfúrico em 500 ml de água destilada. Estocar a temperatura ambiente.

---

**XII.4 TAMPÕES****Tampão carbonato-bicarbonato de sódio pH 9,6**

*Preparação* - Dissolver 0,75 g de carbonato de sódio e 1,5 g de bicarbonato de sódio em 500 ml de água. Distribuir em frascos com 50 ml cada. Autoclavar a 121 °C – 1 atm por 20 minutos. Estocar a 4 °C.

**Tampão citrato-fosfato pH 5,0**

*Preparação* - Misturar com agitação as soluções A e B até ajustar o pH para 5,0. Distribuir em frascos com 50 ml cada. Autoclavar a 121 °C – 1 atm por 20 minutos. Estocar a 4 °C.

*Solução A:* dissolver 0,8 g de fosfato de sódio dibásico heptahidratado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) em 500 ml de água.

*Solução B:* dissolver 3,5 g de ácido cítrico monoidratado em 500 ml de água.

Distribuir em frascos com 50 ml cada. Autoclavar a 121 °C, 1 atm por 20 minutos. Estocar a 4 °C.

**PBS – Salina tampão fosfato**

*Preparação* - Dissolver, com agitação, 24 g de cloreto de sódio, 0,6 g de cloreto de potássio, 4,3 g de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado e 0,6 g de fosfato monobásico de potássio em 4 litros de água. Autoclavar a 121 °C – 1 atm por 20 minutos. Estocar a 4 °C.

# ÍNDICE

## A

Absorção atômica, espectrofotometria .....	V2.13	(1988)
Ação, uso e doses .....	IV	(1988)
Acetaldeído a 100% .....	XII.2	(1988)
Acetato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Acetato de amônio .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Acetato de celulose .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) triidratado .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1% .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável .....	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona .....	XII.2	(1988)
Acetato de etila .....	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio .....	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de potássio .....	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de zinco .....	XII.2	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos. ....	V3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Acetilacetona .....	XII.2	(1988)
Acetona .....	XII.2	(1988)
Acetona desidratada .....	XII.2	(1988)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico .....	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico .....	129	(2001)
Ácido benzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)

Ácido clorídrico diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Ácido clorídrico 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido crômico .....	XII.2	(1988)
Ácido edético .....	XII.2	(1988)
Ácido esteárico .....	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido fórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% em <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico 6 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 <i>M SV</i> em ácido acético glacial .....	XII.3	(2000)
Ácido perclórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido salicílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sórbico .....	2	(1996)
Ácido sulfanílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Ácido sulfuroso .....	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico .....	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	130	(2001)
Água, determinação .....	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação .....	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades .....	IV	(1988)
Água de bromo SR .....	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono .....	XII.2	(1988)
Águas aromáticas .....	IV	(1988)
Alaranjado de metila I .....	XII.1	(1988)
Alaranjado de xilenol I .....	XII.1	(1988)
Albendazol .....	131	(2001)
Albendazol, comprimidos .....	131.1	(2001)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alçaçuz .....	75	(2000)

Álcool, determinação .....	V3.4.8	(1988)
Álcool isopropílico .....	XII.2	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Alizarina I .....	XIII.1	(1988)
Allura red AC ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
Alopurinol .....	132	(2001)
Alopurinol, comprimidos .....	132.1	(2001)
Alumínio, ensaio-limite .....	V3.2.10	(2001)
Alumínio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Alumínio, titulação por complexometria .....	V3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185 .....	XII.2	(1988)
Amaranto .....	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio .....	4	(1996)
Amarelo alimento 3 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Amarelo alimento 4 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
Amarelo crepúsculo .....	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio .....	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de dimetila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de metanila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I .....	XII.1	(1988)
Amarelo titan I .....	XII.1	(1988)
Ambiente, animais de laboratório .....	XIII.2.2	(1988)
Amido .....	7	(1996)
Amido I .....	XII.1	(1988)
Amido SR .....	XII.2	(1988)
Amido iodetado .....	XII.1	(1988)
Amido solúvel .....	XII.2	(1988)
Amidos .....	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Aminoácidos, análise .....	V3.4.9	(1988)
Aminofenazona .....	XII.2	(1988)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite .....	V3.2.6	(1988)
Amônia 6 M .....	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada .....	XII.2	(1988)
Amônia SR .....	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal .....	V4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais .....	V4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada .....	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas .....	76.1	(2001)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	76.2	(2001)
Ampicilina .....	77	(2001)
Ampicilina, cápsulas .....	77.1	(2001)
Ampicilina, comprimidos .....	77.2	(2001)
Ampicilina, pó para suspensão oral .....	77.3	(2001)
Ampicilina sódica .....	78	(2001)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável .....	78.1	(2001)
Ampicilina triidratada .....	79	(2001)
Ampicilina triidratada, cápsulas .....	79.1	(2001)
Ampicilina triidratada, comprimidos .....	79.2	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável. ....	79.3	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	79.4	(2001)
Análise de aminoácidos .....	V3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos .....	V4.2	(1988)

Análise de solubilidade por fases .....	V2.21	(1988)
Análise de variância .....	VI.5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para .....	V4.1.1	(2000)
Anexos .....	XIII	(1988)
Anidrido acético .....	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Animais de laboratório .....	XIII.2	(1988)
Anis-doce .....	80	(2000)
Anisaldeído .....	XII.2	(1988)
Anisaldeído, solução .....	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade .....	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos ..	XIII.1	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico .....	V5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística .....	VI.10.2	(1988)
Antimônio(III), reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Aparelhos volumétricos .....	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite .....	V3.2.5	(1988)
Asparagina .....	XII.2	(1988)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Atropina, sulfato de .....	170	(2001)
Atropina (sulfato), solução injetável .....	170.1	(2001)
Avaliação física e química, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Azul alimento 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Azul brilhante .....	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio .....	9	(1996)
Azul de bromofenol I .....	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I .....	XII.1	(1988)
Azul de hidroxinaftol I .....	XII.1	(1988)
Azul do nilo A1 .....	XIII.1	(1988)
Azul de oracet BI .....	XIII.1	(1988)
Azul de timol I .....	XIII.1	(1988)

**B**

Badiana .....	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor .....	IV	(1988)
Barbital .....	XII.2	(1988)
Barbital sódico .....	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bário, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bário SRA .....	XII.2	(1988)
Beladona .....	10	(1996)
Benzeno .....	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina .....	82	(2001)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável .....	82.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica .....	83	(2001)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável .....	83.1	(2001)
Benzilpenicilina procaína .....	84	(2001)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável .....	84.1	(2001)
Benzilpenicilina sódica .....	85	(2001)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável .....	85.1	(2001)
Benzoato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)

Bicarbonato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	XII.2	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	133	(2001)
Biftalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos .....	V5	(1988)
Biperideno, cloridrato de .....	140	(2001)
Biperideno (cloridrato), comprimidos .....	140.1	(2001)
Bismuto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bissulfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.2.1	(1988)
Blue EGS (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Boldo .....	11	(1996)
Borato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bordeau S (veja amaranço) .....	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Brometo, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Brometo de iodo SR .....	XII.2	(1988)
Brometo de potássio .....	XII.2	(1988)
Bromo .....	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Butanol-1 .....	XII.2	(1988)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90	(2000)
Bupivacaína (cloridrato), solução injetável .....	90.1	(2000)
Bupivacaína (cloridrato) e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos .....	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável .....	12.2	(1996)

## C

Calciferol .....	XII.2	(1988)
Cálcio, ensaio-limite .....	V3.2.7	(2001)
Cálcio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cálcio SRA .....	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Calcona I .....	XII.1	(1988)
Calêndula .....	134	(2001)
Camomila .....	13	(1996)
Canela-do-ceilão .....	86	(2000)
Cápsulas .....	IV	(1988)
Cápsulas de:		
Amoxicilina triidratada .....	76.1	(2001)
Ampicilina .....	77.1	(2001)
Ampicilina triidratada .....	78.1	(2001)
Clofazimina .....	16.1	(1996)
Diazepam .....	23.1	(1996)
Nifedipino .....	53.1	(1996)
Sulfadiazina .....	111.1	(2000)
Carbamazepina .....	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos .....	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Carbonato de amônio .....	XII.2	(1988)

Carbonato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos .....	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	135	(2001)
Carbonato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado .....	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose (veja carmelose) .....	V2.17.6	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna .....	V2.17.6	(1988)
Carmim da cochonilha .....	14	(1996)
Carmim (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Cáscara sagrada .....	15	(1996)
Cefalinas .....	XII.2	(1988)
Celulose .....	V2.17.6	(1988)
Celulose F <sub>254</sub> .....	V2.17.6	(1988)
Celulose G .....	V2.17.6	(1988)
Celulose microcristalina .....	V2.17.6	(1988)
Centela .....	89	(2000)
Chumbo, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Chumbo SRA .....	XII.2	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
CI Food Blue 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
CI Food Red 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
CI Food Red 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
CI Natural Green 3 (veja clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
CI Natural Red 4 (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cicloexano .....	XII.2	(1988)
Cimetidina .....	136	(2001)
Cimetidina, comprimidos .....	136.1	(2001)
Cimetidina, solução injetável .....	136.2	(2001)
Cineol em drogas vegetais, determinação de .....	V4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas, (resíduos por incineração), determinação .....	V2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.4	(2000)
Ciprofloxacino .....	137	(2001)
Ciprofloxacino, cloridrato .....	141	(2001)
Ciprofloxacino, comprimidos .....	137.1	(2001)
Ciprofloxacino, solução injetável .....	137.2	(2001)
Ciprofloxacino, solução oftálmica .....	137.3	(2001)
Citrato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Citrato de sódio .....	XII.2	(1988)
Clofazimina .....	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas .....	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR .....	XII.2	(1988)

Cloreto de bário .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M .....	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio .....	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio ( <i>veja</i> cloreto de mercúrio (II)) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metileno .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metilrosanilínio I .....	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	138	(2001)
Cloreto de potássio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	139	(2001)
Cloreto de sódio 0,9% .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I .....	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR .....	XII.2	(1988)
Cloretos, ensaios-limite .....	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de biperideno .....	140	(2001)
Cloridrato de biperideno, comprimidos .....	140.1	(2001)
Cloridrato de ciprofloxacino .....	141	(2001)
Cloridrato de hidroxilamina .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de metoclopramida .....	142	(2001)
Cloridrato de propranolol .....	143	(2001)
Cloridrato de propranolol, comprimidos .....	143.1	(2001)
Clorobenzeno .....	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica .....	17	(1996)
Cloridrato de bupivacaína .....	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Cloridrato de difenidramina .....	18	(1996)
Cloridrato de difenidramina, comprimidos .....	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral .....	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos .....	19.1	(1996)
Cloridrato de pilocarpina .....	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica .....	20.1	(2000)
Cloridrato de prometazina .....	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos .....	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável .....	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral .....	21.3	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos .....	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável .....	22.2	(1996)
Cobaltinitrito de sódio .....	XII.2	(1988)

Cobre .....	XII.2	(1988)
Cobre SRA .....	XII.2	(1988)
Cobre(II), reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cochineal Red A ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Colírios .....	IV	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos .....	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência .....	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método .....	V3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores ...	III	(2001)
Complexométricas, titulações .....	V3.4.4	(1988)
Comprimidos .....	IV	(1988)
Comprimidos:		
Albendazol .....	131.1	(2001)
Alopurinol .....	132.1	(2001)
Ampicilina .....	77.2	(2001)
Ampicilina triidratada .....	79.2	(2001)
Biperideno, cloridrato de .....	140.1	(2001)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.1	(1996)
Carbamazepina .....	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio .....	88.1	(2000)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.1	(2001)
Cloridrato de biperideno .....	140.1	(2001)
Cloridrato de difenidramina .....	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19.1	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.1	(1996)
Cloridrato de propranolol .....	143.1	(2001)
Cloridrato de verapamil .....	22.1	(1996)
Dapsona .....	91.1	(2000)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.1	(2000)
Diazepam .....	32.2	(1996)
Diclofenaco sódico .....	144.1	(2001)
Difenidramina, cloridrato de .....	18.1	(1996)
Difosfato de primaquina .....	92.1	(2000)
Dipirona .....	145.1	(2001)
Etambutol, cloridrato de .....	15.1	(1996)
Etionamida .....	146.1	(2001)
Furosemda .....	152.1	(2001)
Glibenclamida .....	153.1	(2001)
Ibuprofeno .....	155.1	(2001)
Hidroclorotiazida .....	33.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.1	(1996)
Mesilato de pefloxacinol .....	101.1	(2001)
Metildopa .....	47.1	(1996)
Metronidazol .....	48.1	(1996)
Norfloxacino .....	163.1	(2001)
Ofloxacino .....	165.1	(2001)
Paracetamol .....	167.1	(2001)
Pefloxacinol, mesilato de .....	161.1	(2001)
Praziquantel .....	61.1	(1996)
Prednisona .....	98.1	(2000)
Primaquina, difosfato de .....	92.1	(2000)
Prometazina, cloridrato de .....	21.1	(2001)
Propranolol, cloridrato de .....	143.1	(2001)
Sulfato ferroso .....	69.1	(1996)
Verapamil, cloridrato de .....	22.1	(1996)

Condições sanitárias, animais de laboratório .....	XIII.2.1	(1988)
Conservação .....	IV	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis .....	V5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos .....	VIII.2	(1988)
Corante BVF .....	XII.1	(1988)
Corantes .....	IV	(1988)
Corantes, substâncias .....	XI	(1988)
Cor de líquidos .....	V2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico .....	V5.2.2	(1988)
Crems .....	IV	(1988)
<i>o</i> -Cresol .....	XII.2	(1988)
Cristal violeta (veja cloreto de metilrosanilina) .....	XII.1	(1988)
Cromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Cromatografia .....	V2.17	(1988)
Cromatografia a gás .....	V2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada .....	V2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna .....	V2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel .....	V2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão .....	V2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento .....	VI.2.1	(1988)

## D

Dapsona .....	91	(2000)
Dapsona, comprimidos .....	91.1	(2000)
Definições .....	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação .....	V2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades .....	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação .....	V2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades .....	IV	(1988)
Descrição de substância .....	IV	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas .....	V1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V1.4.2	(1988)
Desintegração, testes .....	V1.4	(1988)
Dessecação até peso constante .....	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda .....	V2.9	(1988)
Dessecador .....	IV	(1988)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais .....	V4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa .....	V2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos .....	V3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós .....	V2.11	(1988)
Determinação da massa .....	V2.1	(1988)
Determinação da metoxila .....	V3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação .....	V2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos .....	V1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento .....	V2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação .....	V2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão .....	V2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos .....	V3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos .....	V3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade .....	V2.7	(1988)
Determinação de água .....	V2.20	(1988)

Determinação de água em drogas vegetais .....	V4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação .....	IV	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos .....	V3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais .....	V4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração) .....	V2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais .....	V4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos .....	V3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais .....	V4.2.2	(2000)
Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos .....	V4.3.1	(2001)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl .....	V3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais .....	V4.2.6	(2000)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais .....	V4.2.7	(2000)
Determinação de peso em formas farmacêuticas .....	V1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos .....	V1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais .....	V4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas .....	V1.2	(1988)
Determinação do álcool .....	V3.4.8	(1988)
Determinação do cineol em drogas vegetais .....	V4.2.8	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre .....	V3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais .....	V4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais .....	V4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração .....	V2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Determinação do pH .....	V2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico .....	V2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos .....	V3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas .....	V1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas .....	V1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos .....	V3.3	(1988)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), comprimido .....	45.1	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução injetável .....	45.2	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução oral .....	45.3	(1996)
Diacetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Dextrose ( veja glicose) .....	XII.2	(1988)
Diazepam .....	23	(1996)
Diazepam, cápsulas .....	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos .....	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável .....	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral .....	23.4	(1996)
Diazotação, titulações .....	V3.4.1	(1988)
Diclofenaco sódico .....	144	(2001)
Diclofenaco sódico, comprimidos .....	144.1	(2001)
Dicloreto de etileno .....	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão .....	XII.3	(2001)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico .....	XII.2	(1988)

Dicromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Dietilamina .....	XII.2	(1988)
Dietilditioicarbamato de prata .....	XII.2	(1988)
Dietilditioicarbamato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Difenidramina, cloridrato de .....	18	(1996)
Difenidramina (cloridrato), comprimidos .....	18.1	(1996)
Difenidramina (cloridrato), solução oral .....	18.2	(1996)
Difenilcarbazida .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I .....	XIII.1	(1988)
Difenilcarbazida SR .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I .....	XIII.1	(1988)
Difosfato de primaquina .....	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos .....	92.1	(2000)
Difalato de potássio 0,05 M (veja biftalato) .....	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico .....	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico .....	VI.10.1	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Dimetilformamida .....	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	XII.2	(1988)
Dioxana .....	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação .....	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre .....	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês .....	XII.2	(1988)
Dipirona .....	145	(2001)
Dipirona, comprimidos .....	145.1	(2001)
Dipirona, solução injetável .....	145.2	(2001)
Dipirona, solução oral .....	145.3	(2001)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5	(1988)
Ditiol .....	XII.2	(1988)
Ditiol SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona .....	XII.2	(1988)
Ditizona SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,002% em tetracloreto de carbono .....	XII.2	(1988)
Doses .....	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas .....	IV	(1988)
Drogas vegetais, métodos de análise .....	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina .....	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos .....	V.1.3.1	(1988)

**E**

Edetato dissódico .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M SV .....	XII.3	(1988)
Eletroforese .....	V.2.22	(1988)
Elixires .....	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento .....	IV	(1988)
Eosina Y I .....	XII.1	(1988)
Emissão atômica, espectrofotometria .....	V.2.23	(2001)
Emulsões .....	IV	(1988)

Endotoxinas bacterianas .....	V5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste .....	V5.1.9	(1996)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina .....	V5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital .....	V5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina .....	V5.2.15	(1988)
Ensaio biológico de glucagon .....	V5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina .....	V5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica .....	V5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica .....	V5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina .....	V5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de insulina .....	V5.2.3	(1988)
Ensaio biológico de lipressina .....	V5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina .....	V5.2.11	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina .....	V5.2.1	(1988)
Ensaio biológico de somatotrofina .....	V5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina .....	V5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina .....	V5.2.13	(1988)
Ensaio-limite para alumínio .....	V3.2.10	(2001)
Ensaio-limite para amônia .....	V3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio .....	V3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cálcio .....	V3.2.7	(2001)
Ensaio-limite para cloretos .....	V3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro .....	V3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para fosfatos .....	V3.2.11	(2001)
Ensaio-limite para magnésio .....	V3.2.8	(2001)
Ensaio-limite para magnésio e metais alcalinos-terrosos .....	V3.2.9	(2001)
Ensaio-limite para metais pesados .....	V3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para purezas inorgânicas .....	V3.2	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos .....	V3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos .....	V5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar .....	V5.2.17.1	(1988)
Ensaio microbiológico por turbidimetria .....	V5.2.17.2	(1988)
Ensaos químicos .....	V3.4	(1988)
Ensaos biológicos .....	V5.2	(1988)
Ensaos biológicos, precisão .....	IV	(1988)
Ensaos biológicos, procedimentos estatísticos .....	VI	(1988)
Ensaos diretos .....	VI.4	(1988)
Ensaos estatísticos, exemplos .....	VI.10	(1988)
Ensaos indiretos quantitativos .....	VI.5	(1988)
Ensaos indiretos "tudo ou nada" .....	VI.7	(1988)
Ensaos-limite para impurezas inorgânicas .....	V3.2	(1988)
Eosina Y .....	XII.1	(1988)
Eritrosina .....	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio .....	25	(1996)
Eritrosina sódica (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12	(1996)
Escopolamina (butilbrometo), solução injetável .....	12.1	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica .....	V2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho .....	V2.14	(1988)
Espectrofotometria de emissão atômica .....	V2.23	(2001)
Espectrofotometria de fluorescência .....	V2.15	(1988)
Espíritos .....	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas .....	VI.10	(1988)
Estearato de metila .....	XII.2	(1988)
Estearato de magnésio .....	26	(1996)

Éster, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste .....	V5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos .....	X	(1988)
Esterilização pelo calor .....	X.1.1.1	(1988)
Esterilização pelo óxido de etileno .....	X.1.2.1	(1988)
Esterilização por radiação .....	X.1.1.2	(1988)
Esterilização por filtração .....	X.1.1.3	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa .....	V3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação .....	V3.1.2	(1988)
Estimativa da potência e limites de confiança .....	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual .....	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação .....	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina .....	XII.2	(1988)
Estreptomicina, sulfato de .....	112	(2000)
Estreptomicina (sulfato), pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Estrôncio SRA .....	XII.2	(1988)
Etambutol, cloridrato de .....	19	(1996)
Etambutol (cloridrato), comprimidos .....	19.1	(1996)
Etanol .....	XII.2	(1988)
Etanol absoluto .....	XII.2	(1988)
Éter de petróleo .....	XII.2	(1988)
Éter etílico .....	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório .....	XIII.2.5	(1988)
Eucalipto .....	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência .....	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto .....	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada" .....	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos .....	VI.10	(1988)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos .....	VI.10.2	(1988)
Extratos .....	IV	(1988)
Extrato alcoólico de drogas vegetais .....	V.4.2.10	(2000)
Extratos fluidos .....	IV	(1988)
Extratos moles .....	IV	(1988)
Extratos secos .....	IV	(1988)

## F

Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Farmacognosia, métodos .....	V.4	(1988)
FD & C Blue nº 1 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 (veja indigotina) .....	34	(1996)
FD & C Red nº 2 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
FD & C Red nº 3 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
FD & C Red nº 40 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 (veja tartrazina) .....	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico .....	V5.2.15	(1988)
Fenol .....	XII.2	(1988)
Fenolftaleína .....	XII.2	(1988)
Fenolftaleína I .....	XII.1	(1988)
Fenolftaleína 0,1% .....	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação .....	V3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas .....	V3.1.6	(1988)

2-Fenoxietanol .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite .....	V.3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferro(oso), reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fitofármacos, (veja preparo de material vegetal) .....	4.1	(1988)
Fluoreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Fluoreto de sódio .....	151	(2001)
Fluorescência, espectrofotometria .....	V.2.15	(1988)
Formaldeído .....	XII.2	(1988)
Formamida .....	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso .....	V.1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume .....	V.1.2	(1988)
Fórmula química .....	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fosfato de potássio monobásico .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato equimolar 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Fosfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.11	(2001)
Friabilidade, determinação em comprimidos .....	V.1.3.2	(1988)
Frutose .....	XII.2	(1988)
Frutose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Funcho .....	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos .....	VI.2	(1988)
Furosemida .....	152	(2001)
Furosemida, comprimidos .....	152.1	(2001)
Furosemida, solução injetável .....	152.3	(2001)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa .....	V.2.2	(1988)

## G

Galactose .....	XII.2	(1988)
Galactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Géis .....	IV	(1988)
Gelborange S (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Gelatina .....	XII.2	(1988)
Genciana .....	94	(2000)
Generalidades .....	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório .....	XIII.2.4	(1988)
Glibenclamida .....	153	(2001)
Glibenclamida, comprimidos .....	153.1	(2001)
Glicerol .....	XII.2	(1988)
Glicerol .....	95	(2000)
Glicose .....	28	(2001)
Glicose .....	XII.2	(1988)
Glicose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos .....	VI	(1988)

Glucagon, ensaio biológico .....	V5.2.5	(1988)
Gonadorelina, ensaio biológico .....	V5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica .....	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável .....	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico .....	V5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico .....	V5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações .....	V3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação .....	V2.11	(1988)

## H

Hamamélis .....	30	(1996)
Heparina cálcica .....	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável .....	31.1	(1996)
Heparina, ensaio biológico .....	V5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica .....	XII.2	(1988)
Heparina sódica .....	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável .....	32.1	(1996)
Heptano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Heptano .....	XII.2	(1988)
Hexano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Hexano .....	XII.2	(1988)
Hidrate .....	96	(2000)
Hidrato de cloral .....	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida .....	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos .....	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 °C .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de magnésio .....	154	(2001)
Hidróxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Hidroxitolueno butilado .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Histamina, teste para .....	V5.1.5	(1988)
Histórico .....	II	(1988)
Hormônio do crescimento ( <i>veja</i> somatotrofina) .....	V5.2.16	(1988)

## I

Ibuprofeno .....	154	(2001)
Ibuprofeno, comprimidos .....	154.1	(2001)
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.5	(1988)
Identificação, reações .....	V3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral .....	V5.1.7	(1988)
Imidazol .....	XII.2	(1988)
Impurezas .....	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite .....	V3.2	(1988)
Incineração até peso constante .....	IV	(1988)
Indicadores .....	XII	(1988)
Indicadores biológicos .....	X.2	(1988)
Indicadores, generalidades .....	IV	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação .....	V2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Índigo carmim ( <i>veja</i> indigotina) .....	34	(1996)
Indigotina .....	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio .....	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção .....	V2.14	(1988)
Injetáveis .....	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina .....	38	(1996)
INS 102 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
INS 110 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
INS 120 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
INS 123 ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
INS 124 ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
INS 127 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
INS 129 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
INS 133 ( <i>veja</i> azul brilhante) .....	8	(1996)
INS 141 ii ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Insulina .....	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) ( <i>veja</i> insulina) .....	36	(1996)
Insulina, duração do efeito .....	V5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico .....	V5.2.3	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado) .....	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada) .....	VI.10.3	(1988)
Insulina humana .....	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável .....	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zincica (composta), suspensão de) .....	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de .....	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de) .....	38	(1996)

Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de ( <i>veja insulina zíncica (cristalina)</i> ) suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Insulina zíncica (cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de ( <i>veja insulina zíncica (composta)</i> ), suspen- são injetável de) .....	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância .....	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> ( <i>veja modelo do potássio SR</i> ) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético .....	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.10	(1988)
Iodo .....	XII.2	(1988)
Iodo SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,01 <i>MSV</i> .....	XII.3	(2000)
Iodo 0,05 <i>MSV</i> .....	XII.3	(2000)
Iodobismutato de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético .....	XII.2	(1988)
Iodo 1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação .....	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha .....	41	(1996)
Irganox 1010 .....	XII.2	(1988)
Irganox 1076 .....	XII.2	(1988)
Irganox P S 800 .....	XII.2	(1988)

**J**

Jaborandi .....	42	(1996)
-----------------	----	--------

**K**

Karl-Fischer, reagente .....	V.2.20.1	(1988)
Kieselguhr G .....	V.2.17.6	(1988)
Kieselguhr H .....	V.2.17.6	(1988)

**L**

Lactato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lactose .....	43	(1996)
Lactose .....	XII.2	(1988)
Lactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Lanatosídeo C .....	156	(2001)
Lanolina anidra .....	44	(1996)
Laurato de metila .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Lecitina .....	XII.2	(1988)
Lidocaína .....	157	(2001)

Limites de confiança e potência média ponderada .....	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos .....	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas .....	IV	(1988)
Lipessina, ensaio biológico .....	V5.2.14	(1988)
Líquidos, cor .....	V2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Lítio SRA .....	XII.2	(1988)
Loções .....	IV	(1988)

## M

Macela .....	158	(2001)
Macrogol 300 .....	XII.2	(1988)
Magnésio, ensaio limite .....	V3.2.8	(2001)
Magnésio e metais alcalinos terrosos, ensaio-limite .....	V3.2.9	(2001)
Magnésio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Magnésio SRA .....	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Magneson .....	XII.2	(1988)
Magneson I .....	XII.1	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos .....	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável .....	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral .....	45.3	(1996)
Malva .....	97	(2000)
Manitol .....	46	(1996)
Massa atômica relativa .....	IV	(1988)
Massas atômicas, símbolos e nomes .....	XIII.3	(1988)
Massa, determinação .....	V2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem .....	IV	(1988)
Material para cromatografia .....	V2.17.6	(1988)
Material plástico .....	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes .....	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila(PVC) .....	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Mebendazol .....	159	(2001)
Mebendazol, suspensão oral .....	159.1	(2001)
Médias móveis .....	VI.6	(1988)
Medicamentos pressurizados .....	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses .....	IV	(1988)
Medidas de pressão .....	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações .....	V3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos ...	V5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.3	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade .....	V5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico .....	V5.2.11	(1988)
Merbromina .....	160	(2001)
Mercurio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercurio I, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercurio II, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercurio .....	XII.2	(1988)
Mercurio SRA .....	XII.2	(1988)

Mesilato de pefloxacino .....	161	(2001)
Mesilato de pefloxacino, comprimidos .....	161.1	(2001)
Metabissulfito sódico .....	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite .....	V.3.2.3	(1988)
Metanol .....	XII.2	(1988)
Metenammina .....	XII.2	(1988)
Metildopa .....	47	(1996)
Metildopa, comprimidos .....	47.1	(1996)
Metilparabeno .....	162	(2001)
Metoclopramida, cloridrato de .....	142	(2001)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água .....	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos .....	V5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio .....	V.3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água .....	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Métodos químicos .....	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água .....	V.2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma .....	XIII.1	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Métodos de análise .....	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem .....	V.4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2	(2000)
Métodos de esterilização .....	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia .....	V4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa .....	V.4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha .....	V.4.2.2	(2000)
Métodos de preparação .....	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos .....	V2	(1988)
Métodos físicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, identificação .....	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Metoxiazobenzeno .....	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR .....	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 <i>MSV</i> .....	XII.3	(2000)
Metoxila, determinação .....	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol .....	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos .....	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios .....	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem .....	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila .....	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador .....	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR .....	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano .....	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano .....	50	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano .....	52	(1996)

## N

1-Naftilamina .....	XII.2	(1988)
2-Naftol .....	XII.2	(1988)
2-Naftol SR .....	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzeína I .....	XII.1	(1988)
1-Naftolftaleína I .....	XII.1	(1988)
Naphtol Rot S ( <i>veja</i> amaranto) .....	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria .....	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I .....	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Nifedipino .....	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas .....	53.1	(1996)
Nitrato de pilocarpina .....	54	(1996)
Nimidrina .....	XII.2	(1988)
Nimidrina SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrato de amônio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de tório .....	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno .....	XII.2	(1988)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias .....	V.3.4.1	(1988)
Nome químico .....	IV	(1988)
Nomenclatura .....	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas .....	XIII.3	(1988)
Nova coccina ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Norfloxacinó .....	163	(2001)
Norfloxacinó, comprimidos .....	163.1	(2001)
Noz-de-cola .....	164	(2001)
Nutrição, animais de laboratório .....	XIII.2.3	(1988)

## O

Odor, generalidades .....	IV	(1988)
Ofloxacinó .....	165	(2001)

Ofloxacino, comprimidos .....	165.1	(2001)
Ofloxacino, solução injetável .....	165.2	(2001)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.7	(1988)
Óvulos .....	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Oxalato de amônio .....	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Oxalato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Oxamniquina .....	166	(2001)
Óxido de alumínio .....	XII.2	(1988)
Óxido de hólmio .....	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio .....	XII.2	(1988)
Óxido mercúrico .....	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico .....	V5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)

## P

Padrões e substâncias de referência .....	IV	(1988)
Paládio SRA .....	XII.2	(1988)
Palmitato de metila .....	XII.2	(1988)
Papel amarelo titan .....	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetado .....	XII.1	(1988)
Papel de fenoltaleína .....	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês .....	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul .....	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho .....	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo .....	XII.1	(1988)
Paracetamol .....	167	(2001)
Paracetamol, comprimidos .....	167.1	(2001)
Paracetamol, solução oral .....	167.2	(2001)
Pastas .....	IV	(1988)
Patógenos, método geral .....	V5.1.7	(1988)
Pentóxido de fósforo .....	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio .....	XII.2	(1988)
Peptona .....	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação .....	V2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água .....	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Permanganato de potássio .....	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio .....	168	(2001)
Permanganato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3% .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR .....	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Persulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação .....	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas .....	VI.1	(1988)
Pesos e medidas .....	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.3	(1988)

Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.4	(1988)
pH, determinação .....	V2.19	(1988)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20	(1996)
Pilocarpina (cloridrato), solução oftálmica .....	20.1	(2000)
Piridina .....	XII.2	(1988)
Pirrogênios, teste .....	V5.1.2	(1988)
Plástico, material .....	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis:		
Ampicilina sódica .....	78.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica .....	83.1	(2001)
Benzilpenicilina sódica .....	85.1	(2001)
Estreptomicina, sulfato de .....	112.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina .....	112.1	(2000)
Somatropina .....	65.1	(1996)
Pó para suspensões injetáveis:		
Ampicilina triidratada .....	79.3	(2001)
Benzilpenicilina benzatina .....	82.1	(2001)
Benzilpenicilina procaína .....	84.1	(2001)
Pó para suspensões orais:		
Amoxicilina triidratada .....	76.2	(2001)
Ampicilina .....	77.3	(2001)
Ampicilina triidratada .....	79.4	(2001)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação .....	V2.8	(1988)
Polarografia .....	V2.18	(1988)
Polarografia de pulso .....	V2.18	(1988)
Poliacrilamida .....	XII.2	(1988)
Poliestireno .....	IX.1.1.2.4	(1988)
Poliestireno opaco .....	IX.1.1.2.5	(1988)
Polietileno de alta densidade .....	IX.1.1.2.2	(1988)
Polietileno de baixa densidade .....	IX.1.1.2.1	(1988)
Poliolefinas .....	IX.1.1.2	(1988)
Polipropileno .....	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbato 20 .....	55	(1996)
Polissorbato 40 .....	56	(1996)
Polissorbato 60 .....	57	(1996)
Polissorbato 80 .....	58	(1996)
Polissorbato 80 .....	XII.2	(1988)
Pomadas .....	IV	(1988)
Ponceau 4R .....	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio .....	60	(1996)
Porcentagens .....	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria .....	V2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Potássio SRA .....	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa .....	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança .....	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Praziquantel .....	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos .....	61.1	(1996)
Prazo de validade .....	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos .....	IV	(1988)
Prednisolona .....	XII.2	(1988)

Prednisona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	98	(2000)
Prednisona, comprimidos .....	98.1	(2000)
Prefácio .....	I	(1988)
Preparação de soluções .....	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica .....	V4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos .....	V4.1	(2000)
Pressão reduzida .....	IV	(1988)
Preto brilhante BN .....	XII.2	(1988)
Primaquina, difosfato de .....	92	(2000)
Primaquina (difosfato), comprimidos .....	92.1	(2000)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos .....	V1	(1988)
Processos de fabricação .....	IV	(1988)
Produção de discos .....	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Prometazina, cloridrato de .....	21	(1996)
Prometazina (cloridrato), comprimidos .....	21.1	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução injetável .....	21.2	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução oral .....	21.3	(1996)
Propilenoglicol .....	62	(1996)
Propilenoglicol .....	XII.2	(1988)
Propilparabeno .....	169	(2001)
Propranolol, cloridrato ( <i>veja</i> cloridrato de propranolol) .....	143	(2001)
Propranolol, comprimidos ( <i>veja</i> cloridrato de propranolol, comprimidos) .....	143.1	(2001)
Protamina (sulfato), ensaio biológico .....	V5.2.7	(1988)
Prova em branco .....	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I .....	XII.1	(1988)

## Q

Quadrado latino, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Quinalizarina .....	XII.2	(1988)
Quina-vermelha .....	99	(2000)

## R

Radiofármacos .....	VII	(1988)
Reações de identificação (conceito) .....	IV	(1988)
Reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções .....	IV	(1996)
Reagentes .....	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol .....	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes .....	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas .....	IV	(1988)
Recipientes .....	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico .....	IX.2.2	(1988)
Recipientes de material plástico para soluções injetáveis aquosas .....	IX.2.2.1	(1988)
Recipientes de material plástico para sangue e produtos do sangue .....	IX.2.2.2	(1988)
Recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação .....	IX	(1988)
Refração, determinação do índice .....	V2.6	(1988)

Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Resazurina .....	XII.2	(1988)
Resazurina I .....	XIII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação .....	V2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação .....	VI.3	(1988)
Resorcinol .....	XII.2	(1988)
Resorcinol I .....	XII.1	(1988)
Rotulagem .....	IV	(1988)
<b>S</b>		
Sacarose .....	63	(1996)
Sacarose .....	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Safranina O .....	XII.2	(1988)
Salicilato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes .....	V5.1	(1988)
Sene .....	64	(1996)
Sílica-gel dessecada .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "G" .....	V2.17.6	(1988)
Sílica-gel "G" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "GF <sub>254</sub> " .....	V2.17.6	(1988)
Sílica-gel "GF <sub>254</sub> " .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "H" .....	V2.17.6	(1988)
Sílica-gel "H" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "HF <sub>254</sub> " .....	V2.17.6	(1988)
Sílica-gel "HF <sub>254</sub> " .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel silanizada HF <sub>254</sub> .....	V2.17.6	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI	(1988)
Sódio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Sódio SRA .....	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos .....	V3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise .....	V2.21	(1988)
Solubilidade .....	IV	(1988)
Solução de bário 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer .....	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes .....	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores) .....	XII.1	(1988)
Soluções injetáveis:		
Atropina, sulfato de .....	170.1	(2001)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90.1	(2000)
Bupivacaína, cloridrato e glicose .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.2	(1996)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.2	(2001)
Cloridrato de bupivacaína .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)

Cloridrato de prometazina .....	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.2	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.2	(1996)
Diazepam .....	23.3	(1996)
Dipirona .....	145.2	(2001)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12.2	(1996)
Furosemida .....	152.2	(2001)
Gonadotrofina coriônica .....	29.1	(1996)
Heparina cálcica .....	31.1	(1996)
Heparina sódica .....	32.1	(1996)
Insulina ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina (regular) ( <i>veja</i> insulina neutra injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina humana .....	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.2	(1996)
Ofloxacino .....	165.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de .....	21.2	(1996)
Sulfato de atropina .....	170.1	(2001)
Verapamil, cloridrato de .....	22.2	(1996)
<b>Soluções oftálmicas:</b>		
Ciprofloxacino .....	137.3	(2001)
Cloridrato de pilocarpina .....	20.1	(2000)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20.1	(2000)
<b>Soluções orais:</b>		
Cloridrato de difenidramina .....	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.3	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.3	(2001)
Diazepam .....	23.4	(1996)
Difenidramina, cloridrato de .....	18.2	(1996)
Dipirona .....	145.3	(2001)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.3	(1996)
Paracetamol .....	167.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de .....	21.3	(1996)
Sulfato ferroso .....	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadoras, colorimétricas e volumétricas .....	IV.	(1988)
Soluções volumétricas .....	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico .....	V5.2.16	(1988)
Somatropina .....	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção .....	65.1	(1996)
Sorbitol .....	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70% .....	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol .....	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano .....	100	(2001)
Soro antibotrópico .....	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico .....	102	(2000)
Soro antibotrópico-laquéutico .....	103	(2000)
Soro antitubulínico .....	104	(2000)
Soro anticrotálico .....	105	(2000)
Soro antidiftérico .....	106	(2000)
Soro antielapídico .....	107	(2000)
Soro antiescorpionico .....	108	(2000)
Soro anti-rábico .....	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano .....	110	(2000)
Subnitrato de bismuto .....	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes .....	IV	(1988)
Substâncias corantes .....	XI	(1988)

Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste .....	V5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.4	(1988)
Substâncias vasodpressoras, teste .....	V5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Sudan III .....	XII.2	(1988)
Sulfadiazina .....	111	(2000)
Sulfadiazina, cápsulas .....	111.1	(2000)
Sulfanilamida .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de atropina .....	170	(2001)
Sulfato de atropina, solução injetável .....	170.1	(2001)
Sulfato de bário .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio hemiidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR .....	XII.2.	(1988)
Sulfato de estreptomicina .....	112	(2000)
Sulfato de estreptomicina, pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Sulfato de manganês .....	XII.2	(1988)
Sulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de protamina .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Sulfato férrico .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso .....	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos .....	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral .....	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite .....	V3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Supositórios .....	IV	(1988)
Suspensão de insulina zíncica (composta) .....	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina) .....	39	(1996)
Suspensões .....	IV	(1988)

## Suspensões Injetáveis:

Insulina lenta ( <i>veja</i> insulina zínica (composta) .....	40	(1996)
Insulina NPH ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina) .....	38	(1996)
Insulina ultra-lenta ( <i>veja</i> insulina zínica (cristalina) .....	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de .....	40	(1996)

## Suspensões Orais:

Albendazol .....	132.2	(2001)
Mebendazol .....	159.1	(2001)

## T

Tabelas estatísticas .....	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão ácido acético-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão amônia - pH 10,9 .....	XII.4	(1988)
Tampão barbital - pH 8,6 .....	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025 M - pH 6,86 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato M/15 - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5 .....	XI.4	(1988)
Tanino .....	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR .....	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tartrazina .....	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio .....	71	(1996)
Temperatura ambiente .....	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação .....	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Temperatura de fusão, determinação .....	V.2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação .....	V.1.4.2	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.5	(1988)
Teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Teste de pirogênios .....	V.5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade .....	V.5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes .....	VI.9	(1988)
Teste para histamina .....	V.5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras .....	V.5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vaso depressoras .....	V.5.1.4	(1988)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração .....	V.1.4	(1988)

Testes de segurança biológica .....	V.5.1	(1988)
Testes de validade .....	VI.5.3	(1988)
Tetraborato sódico .....	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 M .....	XII.2	(1988)
Tetracloro de carbono .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 M SV .....	XII.3	(2000)
Tetraidrofurano .....	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Timolfaleína I .....	XII.1	(1988)
Tinturas .....	IV	(1988)
Tioacetamida .....	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Tiocianato de amônio 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente M .....	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Tiosulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Titulações em meio não-aquoso .....	V.3.4.5	(1988)
Titulações por diazotização .....	V.3.4.1	(1988)
Título .....	IV	(1988)
Tolueno .....	XII.2	(1988)
Torina .....	XII.2	(1988)
Tornassol I .....	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste .....	V.5.1.3	(1988)
Toxóide Tetânico Adsorvido .....	113	(1999)
Trióxido de arsênio .....	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo .....	XII.2	(1988)
Tropeolina O .....	XII.1	(1988)
Tropeolina OO .....	XII.1	(1988)
Trombina .....	XII.2	(1988)
Tromboplastina .....	XII.2	(1988)
Trometamina .....	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria .....	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.2	(1988)

## U

Ungtentos, ( <i>veja</i> preparações tópicas semi-sólidas) .....	IV	(1988)
Unidade de medida .....	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades .....	XIII.4	(1988)

Uniformidade de doses unitárias .....	V.1.6	(1996)
Uso e doses .....	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção .....	V.2.14	(1988)

## V

Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT) .....	114	(2000)
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) .....	115	(2000)
Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) .....	116	(2000)
Vacina BCG .....	117	(2001)
Vacina contra hepatite B recombinante .....	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL) .....	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano .....	120	(2000)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite .....	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba .....	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo .....	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela .....	124	(2001)
Vacina de vírus vivos contra rubéola .....	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo .....	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 .....	127	(2000)
Vacinas para uso humano .....	128	(2000)
Valeriana .....	72	(1996)
Validade, testes .....	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes .....	VI.3	(1988)
Variância, análise .....	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico .....	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica .....	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(1988)
Verapamil, cloridrato de .....	22	(1996)
Verapamil (cloridrato), comprimidos .....	22.1	(1996)
Verde de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Verde de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Vermelho alimento 9 (veja amaranço) .....	3	(1996)
Vermelho alimento 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
Vermelho cresol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vermelho de congo I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho 40 .....	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio .....	74	(1996)
Vermelho de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I .....	XII.1	(1988)
Vermelho natural 4 (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos .....	IX.2.1	(1988)
Vidro, recipientes .....	IX.2.1	(1988)
Viscosidade, determinação .....	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)

## X

Xantina, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Xaropes .....	IV	(1988)

**Z**

Zidovudina .....	171	(2001)
Zinco ativado .....	XII.2	(1988)
Zinco granulado .....	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Zinco SRA .....	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Quarto Fascículo



**ATHENEU EDITORA SÃO PAULO LTDA**

Rua Marconi, 131 - 2.º andar

01047-910 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3255-1606 - Fax: 3255-1798

www.atheneu.com - e-mail: atheneu@atheneu.com

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Farmacopéia brasileira, parte 2, fascículo 4 /  
Comissão Permanente de Revisão da Farma-  
copéia Brasileira. - 4. ed. - São Paulo :  
Atheneu Editora, 2003.

1. Farmacopéia - Brasil I. Comissão Perma-  
nente de Revisão da Farmacopéia Brasileira.

03-5256

CDD-615.1181

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Farmacopéia brasileira 615.1181

ISBN 85-7454-085-4



9788574540854

RESOLUÇÃO-RDC Nº 150, DE 17 DE JUNHO DE 2003.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária** no uso da atribuição que lhe confere inciso IV, do art. 11 do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b" do Regimento Interno aprovado pela Portaria 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 16 de abril de 2003.

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adotou a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 4 da Parte II, da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pela Portaria nº 12, de 20 de janeiro de 2000.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANILA HENRIQUES

## **PARTE II**

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão. Os textos da Parte II são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, nesta edição ou em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

### **III COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

**MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE  
HUMBERTO COSTA**

**AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
DIRETOR-PRESIDENTE  
GONZALO VECINA NETO**

**DIRETORIA COLEGIADA  
GONZALO VECINA NETO  
LUIZ CARLOS WANDERLEY LIMA  
CLAUDIO MAIEROVITCH P. HENRIQUES  
LUIZ MILTON VELOSO COSTA  
RICARDO OLIVA**

**COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA  
PRESIDENTE  
CELSO F. BITTENCOURT**

**CYPRIANO CARDOSO FILHO**  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

**EDUARDO AUGUSTO MOREIRA**  
Professor  
Curso de Farmácia da Universidade Regional  
Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Erechim, RS

**EDUARDO CHAVES LEAL**  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

**ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL**  
Professora  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

**ELIZABETH IGNE FERREIRA**  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

**ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES**  
Professor  
Curso de Química da Universidade Federal  
de Santa Maria  
Santa Maria, RS

**GERALDO FENERICH**  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
do Ministério da Saúde  
Brasília, DF

**GERSON ANTÔNIO PIANETTI**  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de  
Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO**  
Farmacêutico  
Conselho Federal de Farmácia  
Brasília, DF

**LAURO DOMINGOS MORETTO**  
Farmacêutico  
Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos  
no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO  
Farmacêutica  
Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil  
Brasília, DF

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

SALVADOR ALVES PEREIRA  
Professor  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

WILSON REINHARDT FILHO  
Farmacêutico  
Agência Nacional de  
Vigilância Sanitária  
São Paulo, SP

# SUBCOMISSÕES DA COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

## SUBCOMISSÃO DE CORRELATOS

Dhalia Gutemberg  
Therezinha de Jesus Andreoli Pinto  
Márcia Aparecida Aguiar  
Isabel Kendall

## SUBCOMISSÃO DE DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS

Aulus Conrado Basile  
Fátima Goulart Farhat  
Elizabeth Igne Ferreira  
Maria Amélia Barata da Silveira  
Carlos Vidoti  
Lauro Domingos Moretto

## SUBCOMISSÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA, BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

Silvia Storpirts  
Maria Elisabete Amaral de Moraes  
Gerson Antônio Pianetti  
Leonardo Souza Teixeira  
Márcio Labastie  
Chang Chiam  
Jaime de Oliveira Ilha

## SUBCOMISSÃO DE EXCIPIENTES E ADJUVANTES

José Aparício Brittes Funck  
Mauro Witzel  
Marcos Paulo Moreira  
Ana Maria Braguim Pellim  
Armando da Silva Cunha Junior  
Valéria Cozzolivo Yugue

## SUBCOMISSÃO DE FITOTERÁPICOS

Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
Leandro Machado Rocha  
Célia Helena Ognibene  
Melânia Palermo Manfron  
Luiz Antônio da Costa  
Elfriede Marianne Bacchi

## SUBCOMISSÃO DO FORMULÁRIO NACIONAL

Salvador Alves Pereira  
David Telvio Knobel  
Elpidio Nereu Zanchet

Julio Fernandes Maia Neto  
Luiz Fernando Chiavegatto  
Marco Antônio Perino  
Paulo Queiroz Marques  
Rogério Tokarski  
Aaron de Oliveira Barbosa  
Celso Figueiredo Bittencourt  
Nikolai Sharapin  
Alexandre Fiuza Juliano  
Luciane Varini Laporta  
José Antonio Batistuzzo

## SUBCOMISSÃO DE HOMEOPATIA

Gilberto Luiz Pozetti  
Edanir dos Santos  
Elza Helena Guimarães Lara  
Luiz Cezar de Camargo Carvalho  
Lázaro Moscardini D'Assunção  
Maria Izabel Almeida Prado  
Renan Ruiz  
Margareth de Akemi Kishi  
Fernando de Oliveira

## SUBCOMISSÃO DE IMUNOBOLÓGICOS

Eduardo Chaves Leal  
Darcy Akemi Hokama  
João Carlos Repka  
Hisako Higashi  
Lília Ribeiro Seródio  
Kleide de Carvalho Teixeira  
Maria Irene G. Narciso  
Carlos Nozawa

## SUBCOMISSÃO DE MATERIAL DE REFERÊNCIA

André Luiz Gemal  
Celso Figueiredo Bittencourt  
Augusto Bortoluzzi  
Pedro Eduardo Fröhelich  
Lauro Domingos Moretto  
Érico Marlon Flores  
Sérgio Luiz Dalmora  
Maria Inês Miritelo Santoro  
Maria do Carmo Vasques Garcia

## SUBCOMISSÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

Amélia T. Henriques  
Elfriede Marianne Bacchi

José Ângelo S. Zuanazzi  
Paulo Luiz de Oliveira  
Lilian Auler Mentz  
Leandro Machado Rocha  
Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
João Carlos Palazzo de Mello  
José Luiz Pinto Ferreira

**SUBCOMISSÃO DE REVISÃO  
E HARMONIZAÇÃO**

Ligia Maria Moreira de Campos  
Antônio Basílio Pereira  
Nilton de Souza Viana Junior  
Maria Auxiliadora Fontes Prado

**SUBCOMISSÃO DE SUBSTÂNCIAS  
BIOLÓGICAS**

Sérgio Luiz Dalmora  
Maria Virgínea Scarpa Oliveira  
Paolo Bartolini  
Célia Gervásio Chaves  
Marco Aurélio Xavier  
Mitsuko Taba Ohara  
Octavio França Presgrave

**SUBCOMISSÃO DE AVALIAÇÃO  
DE PUBLICAÇÕES**

José Aparício Brittes Funck  
Victor Hugo Travassos da Rosa  
Humberto Gomes Ferraz  
Fabian Teixeira Primo  
Armando da Silva Cunha Junior

## COLABORADORES DO FASCÍCULO 4

ADÉLIA MARA BELÉM LIMA

Técnica em Química,  
Escola Técnica Federal de Química  
do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

ADRIANA CRISTINA SANFELICE

Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

ALCIDES GUIMARÃES DA ROCHA

Químico Industrial  
Gerente de Controle da Qualidade da  
Pharmacia & Upjohn Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

ALCIDES HORIE

Farmacêutico  
Gerente de Controle da Qualidade  
FURP – Fundação Para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

ALEXANDRE XAVIER

Farmacêutico,  
Instituto de Tecnologia de Fármacos  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

AMÉLIA T. HENRIQUES

Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA CRISTINA R. DE BARROS CORREIA

Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

ANA FLÁVIA OLIVEIRA SANTOS

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

ANA LAURA VENQUIARUTI ESCARRONE

Farmacêutica  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA LÚCIA ABOY

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA PAULA FLEIG SAIDELLES

Professora  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA PAULA LAGO DE OLIVEIRA

Bolsista da CPRFB  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA PAULA PEREIRA BRITO

Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

ANDRÉ LUIZ GEMAL

Diretor  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ANDRÉA INÊS HORN ADAMS

Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANGÉLICA GARCIA COUTO

Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANNA CAROLINA DOMINGOS DA SILVA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ANTÔNIA DE ARAÚJO OLIVEIRA  
Farmacêutica  
Gerente de Controle da Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
São Paulo, SP

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ANTÔNIO FERNANDO RIBEIRO DA SILVA  
Farmacêutico  
Microbiológica e Química Farmacêutica Ltda  
Rio de Janeiro, RJ

AUGUSTO VILSON BORTOLUZZI  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

AURÉLIO MARANDUBA  
Químico  
Diretor Presidente  
Quiral Química do Brasil S/A  
Juiz de Fora, MG

BRENO DE CARVALHO E SILVA  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

BRENO XAVIER FERNANDES PIRES  
Estudante de Farmácia  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

BRUNO LUTTIANI DE ARAÚJO ALVES  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CAMILA FRANCO  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

CARLA CAFARATE NUNES  
Bolsista  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CARLOS DANIEL MENEGHETTI  
Químico  
Supervisor de Controle de Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São José dos Campos, SP

CAROLINA LUPI DIAS  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CÁSSIA VIRGINIA GARCIA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CECÍLIA ELENA FIGUEIREDO OGNIBENE  
Farmacêutica  
Sanrisil S/A  
São Paulo, SP

CÉLIA DE FREITAS GUIMARÃES PRAÇA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

CÉLIA MACHADO GERVÁSIO CHAVES  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CÉLIA YOKO SASAKI  
Farmacêutica  
Gerente de Controle da Qualidade da  
União Química Farmacêutica S. A e  
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda  
Taboão da Serra, SP

CELSO F. BITTENCOURT  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

CHRISTIAN FERNANDES  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CINTIA SATIE QUICU  
Química  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

CLARICE MITIE SANO YUI  
Farmacêutica  
Diretora Técnica  
Medley S/A Indústria Farmacêutica  
Campinas, SP

CLÁUDIA MARIA R. DE C. DOS SANTOS  
Farmacêutica da CPRFB  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

CLÁUDIA REGINA MARQUETTI CHAVES  
Professora  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

CLAUDIO VALÉRIO BORTALIERO  
Farmacêutico  
Supervisor de CTC&QC do  
Laboratório Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

CLÉSIO SOLDATELLI PAIM  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CLEUSA BONNA  
Professora  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

CYPRIANO CARDOSO FILHO  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL  
Bolsista da CPRFB,  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

DANIELA DAL MOLIM GHISLENI  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

DANIELLE COUTINHO LORDÃO  
Farmacêutica da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

DÉBORA BEZERRA MONTEIRO  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

DÉBORA CRISTINA DE OLIVEIRA  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

DENISE D'AVANÇO PELEGRINI  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

ÉDER LISANDRO DE MORAES FLORES  
Químico Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

EDUARDO ALMEIDA GOMES  
Bolsista da CPRFB  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada  
Erechim, RS

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO SCHMITT DE SOUZA  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ELAINE DE FERITAS MAGATONI  
Química industrial  
Supervisora de Controle de Qualidade  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIANA C. M. NUNES  
Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIANE PEREIRA DOS SANTOS  
Química Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ELIANE SOUZA CARVALHO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELISETE VELOSO  
Química  
Gerente de Controle da Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

ELIZABETH DE ALBUQUERQUE LÚCIO  
Professora  
Instituto de Química da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELIZABETH S. YAMATOGLI  
Farmacêutica  
Gerente de Garantia da Qualidade  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

ELZA ANDERS SAAD  
Farmacêutica  
União Farmacêutica de São Paulo  
São Paulo, SP

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES  
Professor  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ERICK JOSÉ RAMO  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

FABIAN TEIXEIRA PRIMO  
Farmacêutico  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

FABIANA QUATRIN  
Auxiliar de escritório da CPRFB  
Santa Maria, RS

FABIANA TREVIZOLI  
Química  
Supervisora de Controle da Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
João Pessoa, PB

FABIANO BUSETTO  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da Universidade  
Regional Integrada do Alto Uruguai  
e das Missões Erechim, RS

FÁBIO SANTOS DE SOUZA  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

FERNANDA PEDROSO RUNHA  
Farmacêutica  
Gerente de Garantia da Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São José dos Campos, SP

FERNANDO C. REIS  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia da Qualidade da  
Roche Químicos e Farmacêuticos S/A  
Rio de Janeiro, RJ

FERNANDO SOLERA DOS SANTOS  
Bolsista CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

FLÁVIA MARIANO PINTO  
Técnica Química  
Analista Júnior de Laboratório  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

FLÁVIA DE OLIVEIRA RESENDE  
Bolsista CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

FLAVIO VALENTE  
Farmacêutico  
Gerente de Produtos  
Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

GERALDO FENERICH  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

GISELE RODRIGUES DA SILVA  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

GIZELE SILVA CRUVINEL  
Bióloga  
Supervisora da Microbiologia  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

H. J. KILLIAN  
Farmacêutico  
Diretor Industrial  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

HELICIO LA SCALA TEIXEIRA  
Farmacêutico  
Diretor de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

HELMOZ ROSENIAIM APPELT  
Professor  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

HILDEBERTO CALDAS DE SOUSA  
Professor  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG

HILDEGARDO SEIBERT FRANÇA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

IVETE BORTOLUCCI  
Química  
Gerente de Garantia da Qualidade  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

JAMILLE FERNANDES LULA

Estudante

Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG

JANAÍNA CHAVES ORTIZ

Química da CPRFB

Curso de Química da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JANE BEATRIZ LIMBERGER

Farmacêutica

Curso de Ciências Farmacêuticas do Centro  
Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Professor

Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

JOÃO CARLOS VICTORELLI

Engenheiro Químico

Diretor Industrial

Globe Química Ltda

Cosmópolis, SP

JORGE COSTA

Farmacêutico

Gerente de Controle da Qualidade

Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

JOSÉ ANTÔNIO DE AQUINO RIBEIRO

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK

Professor

Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ ROBERTO F. DE ALMEIDA

Químico

Superintendente Industrial  
Laboratório Sintofarma S/A  
Tabuão da Serra, SP

JULIANA MARGARIDA MARTINS

Bióloga

Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

JULIANO SMANIOTO BARIN

Farmacêutico da CPRFB

Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JULIO CÉSAR CAJARANA

Farmacêutico

E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

JULIO CÉSAR CARESTIATO

Professor

Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LAURA JANE MOREIRA SANTIAGO

Professora

Centro de Biociências e Biotecnologia da  
Universidade Estadual do Norte Fluminense  
Camps, RJ

LAURO DOMINGOS MORETTO

Farmacêutico

Vice-presidente executivo da  
Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

LÁZARO DE JESUS GAMBARELI  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia e Controle da Qualidade  
ICN Farmacêutica Ltda  
Campinas, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LENISE ARNEIRO TEIXEIRA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LEONARDO CESAR MACHADO COUTADA  
Químico,  
Instituto de Tecnologia de Fármacos  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

LEONARDO GERALDO VIEIRA TERCEIRO  
Bolsista CPRFB,  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LICINIO DE ALMEIDA FONTOURA  
Químico,  
Instituto de Tecnologia de Fármacos  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LILIAN AULER MENTZ  
Professora  
Instituto de Biotecnologias da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

LISIANE BAJERSKI  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia Industrial  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

LÚCIA LAGO HAMMES  
Farmacêutica  
Gerente de Controle da Qualidade  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S. A  
Jacarepaguá, RJ

LUCIANA BARREIROS HORTA  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LUCIANA OLIVEIRA DOS SANTOS  
Química  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

LUCIANE VARINI LAPORTA  
Farmacêutica  
Secretária-executiva da CPRFB,  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

LUÍS CARLOS MARQUES  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

LUIS FELIPE DIAS LOPES  
Professor  
Departamento de Estatística da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MAGDA TARGA MARTINS  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MARCELO SELHORST  
Assistente da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MÁRCIA FOSTER MESKO  
Química da CPRFB  
Curso de Química da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MÁRCIA JUSAN FERNANDES  
Química da CPRFB  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

MÁRCIA VIGNOLI DA SILVA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MÁRCIO FERRARINI  
Farmacêutico  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MÁRCIO POZZOBON PEDROSO  
Químico Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARCUS SOALHEIRO  
Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento  
Nortec Química - Desenvolvimentos  
Tecnológicos Ltda  
Rio de Janeiro, RJ

MARCUS VINICIUS DE OLIVEIRA ANDRADE  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARGARIDA TERUKO KATO  
Farmacêutica  
Chefe do Controle da Qualidade  
FURP - Fundação Para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

MARIA AUXILIADORA FONTES PRADO  
Professora  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARIA CRISTINA T. BRAGA MESSIAS  
Professora  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG

MARIA DO CARMO VASQUES GARCIA  
Química  
Coordenadora do Programa Materiais de  
Referência/Instituto Nacional de Controle  
de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

MARIA DO ROSÁRIO SILVEIRA BRITTO  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PB

MARIA GISELA PIROS  
Farmacêutica  
Gerente Assuntos Regulatórios  
Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda  
São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO  
Farmacêutica  
Diretora do Instituto Vital Brasil  
Rio de Janeiro, RJ

MARIA INÊS ROCHA MIRITELLO SANTORO  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARISA SEDO  
Farmacêutica  
Diretora Industrial  
Pharmácia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

MARTHA ANA GATTUSO  
Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas  
e Farmacêuticas da Universidade  
Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

MEIRE FUSHIMI  
Farmacêutica  
Diretora do Rd Inrl  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

MELISSA SCHWANZ  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada do  
Alto Uruguai e das Missões  
Erechim, RS

MICHELA DENOBILE  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE  
Professora  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

MIRIAM ANDERS APEL  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

NADIA MARIA VOLPATO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

NARA DEITOS BITTENCOURT  
Psicopedagoga  
Santa Maria, RS

NELSON DE OLIVEIRA  
Químico  
Auditor  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

NELSON DOS SANTOS JÚNIOR  
Farmacêutico  
Coordenador de Vigilância Sanitária  
Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

NEUZA MOMOCO SASSKI  
Química  
Química de Desenvolvimento  
Globe Química Ltda  
Cosmópolis, SP

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NILZETE PAIVA DE SOUZA  
Química  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

OSNIR DE SÁ VIANA  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

PAULA CRISTINA MADALAZZO  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada do  
Alto Uruguai e das Missões  
Erechim, RS

PAULA GIORGI  
Farmacêutica  
Analista Júnior  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

PAULO CESAR ARRUDA MARQUES  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA  
Professor  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PAULO ROBERTO BELLO FALLAVENA  
Químico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PEDRO EDUARDO FROEHLICH  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PEDRO ROS PETROVICK  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RAFAEL DEITOS BEGNIS  
Auxiliar da CPRFB  
Santa Maria, RS

RAQUEL DUARTE DE TOLEDO  
Secretária  
Federação Brasileira da  
Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

RENATA PEREIRA LIMBERGER  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RENATO MEDEIROS SILVA  
Químico  
Supervisor do Laboratório de Equivalência  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA  
Farmacêutico  
Secretário da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RICARDO MAGELA ROCHA  
Gerente de Controle da Qualidade  
EMS Indústria Farmacêutica Ltda  
Hortolândia, SP

RICARDO PEREIRA LOURO  
Professor  
Instituto de Biologia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ  
Rio de Janeiro, RJ

ROBERTA VINHAS BERTOLINI  
Farmacêutica  
Analista de Laboratório  
FURP – Fundação para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

ROBERTA UTIDA  
Química  
Coordenadora Desenvolvimento/Validação  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

RODRIGO DIAS MARTINS  
Químico  
Analista Desenvolvimento/Validação  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

RUBENS VINHA JUNIOR  
Engenheiro mecânico  
Gerente de Garantia da Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

RUI OLIVEIRA MACÊDO  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

RUTH RIESINGER STRATTMANN  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SALVADOR ALVES PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

SARA HELENA VICENTE DA SILVA  
Secretária da CPRFB  
Santa Maria, RS

SERGIO LUIZ DALMORA  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

SEVERINO GRANJEIRO JÚNIOR  
Farmacêutico da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SILVIA FRIDMAN  
Farmacêutica  
Sintefina Industria e Comércio Ltda  
São Paulo, SP

SOLANGE TEIXEIRA SOARES SANTOS  
Farmacêutica  
Gerente do Laboratório de Desenvolvimento  
Analítico Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

SÔNIA ELISABETE CONSTANTE  
Arquivista/Desenho e Plástica  
Secretária da SCMR da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SUSANA J. GATTUSO  
Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas  
da Universidade Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

SUZANA NOGUEIRA  
Farmacêutica  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

TERESINHA DE JESUS ANDREOLI PINTO  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

TÉRCIO PASCHKE OPPE  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VALMIR CAMPIOTTI  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

VÂNIA FERREIRA DINIZ  
Química  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

VÂNIA BORTOLETO SABBAG  
Química industrial  
Gerente de Controle da Qualidade  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

VANESSA MARIA DOS PASSOS MAIO  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VERGÍNIA T. B. MACIEL SCHIAVO  
Farmacêutica  
Coordenadora de Pesquisa e  
Desenvolvimento  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

VILMA LIMA  
Farmacêutica  
Rhodia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

VIRNA JOSIANE AURELIO SCHUCK  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

WILSON BERTONCINI  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia e Controle da  
Qualidade Pharmacia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

WILSON REINHARDT FILHO  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância  
Sanitária  
São Paulo, SP

YEDO ALQUINI  
Professor  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

**MEMBROS DA CPRFB QUE PARTICIPARAM DA ELABORAÇÃO  
DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ANDRÉ LUIZ GEMAL  
ANDREJUS KOROLKOVAS  
ANGELO JOSÉ COLOMBO  
ANTÔNIO JOSÉ ALVES  
ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO  
ELZA ANDERS SAAD  
JOÃO GILVAN ROCHA  
JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS QUINTAL

JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA  
MARIA GISELA PIROS  
MARIA JOSÉ MACHADO  
PEDRO ROSS PETROVICK  
SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES  
SÉRGIO HENRIQUE FERREIRA  
SUZANA MACHADO DE ÁVILA  
THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI

**SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ENVOLVIDOS NA  
PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ALBERTO FURTADO RAHDE  
ANTÔNIO CARLOS ZANINI  
BALDUR OSCAR SCHUBERT  
ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI  
FRANCISCO DE ASSIS REIS  
GONZALO VECINA NETO  
JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR  
JOÃO GERALDO MARTINELLI  
JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES

JOSÉ RIBEIRO  
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA  
MARTA NÓBREGA MARTINEZ  
NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO  
PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ  
ROBERTO CHABO  
RONAN TANUS  
SUZANA MACHADO DE ÁVILA

# TEXTOS REVISADOS DA 4ª EDIÇÃO E DE EDIÇÕES ANTERIORES

## *Texto da Parte I*

### Índice

#### *Monografias*

- Ácido acetilsalicílico (173)
- Aminofilina (174)
- Barbatimão (176)
- Benzoato de benzila (178)
- Carqueja (182)
- Cloridrato de hidralazina (185)
- Cloridrato de tetraciclina (187)
- Cloridrato de tiamina (188)
- Coentro (189)
- Colchicina (190)
- Cravo-da-índia (191)
- Digoxina (192)
- Eritromicina (193)
- Fenobarbital (196)
- Goiabeira (198)
- Metildopa (47)
- Metildopa, comprimidos (47.1)
- Nicotinamida (201)
- Nitrato de prata (203)
- Óleo de amendoim (204)
- Óleo de oliva (205)
- Óleo de gergelim (206)
- Pirimetamina (208)
- Probenecida (209)
- Tiabendazol (211)
- Uva-ursi (212)

## NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO QUARTO FASCÍCULO

### *Monografias*

- Aciclovir (172)  
Aciclovir, comprimidos (172.1)  
Ácido acetilsalicílico, comprimidos (173.1)  
Ácido ascórbico, comprimidos (129.1)  
Ácido ascórbico, solução injetável (129.2)  
Aminofilina, comprimidos (174.1)  
Antimoniato de meglumina (175)  
Antimoniato de meglumina, solução injetável (175.1)  
Benzoato de benzila, loção (178.1)  
Benznidazol (177)  
Benzoilmetronidazol (179)  
Benzoilmetronidazol, suspensão oral (179.1)  
Bromazepam (180)  
Bromazepam, comprimidos (180.1)  
Captopril (181)  
Captopril, comprimidos (181.1)  
Carragenina (183)  
Cloridrato de flurazepam (184)  
Cloridrato de flurazepam, comprimidos (184.1)  
Cloridrato de hidralazina, comprimidos (185.1)  
Cloridrato de hidralazina, solução injetável (185.2)  
Cloridrato de ranitidina (186)  
Cloridrato de ranitidina, comprimidos (186.1)  
Cloridrato de tetraciclina, cápsulas (187.1)  
Cloridrato de tiamina, comprimidos (188.1)  
Colchicina, comprimidos (190.1)  
Digoxina, comprimidos (192.1)  
Espinheira-santa (194)  
Estolato de eritromicina (195)  
Estolato de eritromicina, comprimidos (195.1)  
Estolato de eritromicina, suspensão oral (195.2)  
Fenobarbital, comprimidos (196.1)  
Fenobarbital, solução oral (196.2)  
Flunitrazepam (197)  
Flunitrazepam, comprimidos (197.1)  
Flunitrazepam, solução injetável (197.2)  
Fluoreto de sódio, solução oral (151.1)  
Glicerina, supositórios (95.1)  
Hipoclorito de sódio, solução diluída (199)  
Lamivudina (200)  
Lamivudina, comprimidos (200.1)  
Mebendazol, comprimidos (159.2)  
Nimesulida (202)  
Nimesulida, comprimidos (202.1)  
Nitrato de prata, solução oftálmica (203.1)  
Pirazinamida (207)  
Pirazinamida, comprimidos (207.1)  
Primetamina, comprimidos (208.1)  
Probenecida, comprimidos (209.1)  
Tenoxicam (211)  
Tiabendazol, comprimidos (211.1)  
Tiabendazol, pomada (211.2)  
Tiabendazol, suspensão oral (211.3)

## MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 4

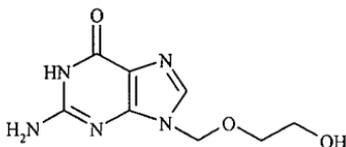
MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Aciclovir	172	(2002)
Aciclovir, comprimidos	172.1	(2002)
Ácido acetilsalicílico	173	(2002)
Ácido acetilsalicílico, comprimidos	173.1	(2002)
Ácido ascórbico, comprimidos	129.1	(2002)
Ácido ascórbico, solução injetável	129.2	(2002)
Aminofilina	174	(2002)
Aminofilina, comprimidos	174.1	(2002)
Antimoniato de meglumina	175	(2002)
Antimoniato de meglumina, solução injetável	175.1	(2002)
Barbatimão	176	(2002)
Benznidazol	177	(2002)
Benzoato de benzila	178	(2002)
Benzoato de benzila, loção	178.1	(2002)
Benzoilmetronidazol	179	(2002)
Benzoilmetronidazol, suspensão oral	179.1	(2002)
Bromazepam	180	(2002)
Bromazepam, comprimidos	180.1	(2002)
Captopril	181	(2002)
Captopril, comprimidos	181.1	(2002)
Carqueja	182	(2002)
Carragenina	183	(2002)
Cloridrato de flurazepam	184	(2002)
Cloridrato de flurazepam, comprimidos	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina	185	(2002)
Cloridrato de hidralazina, comprimidos	185.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina, solução injetável	185.2	(2002)
Cloridrato de ranitidina	186	(2002)
Cloridrato de ranitidina, comprimidos	186.1	(2002)
Cloridrato de tetraciclina	187	(2002)
Cloridrato de tetraciclina, cápsulas	187.1	(2002)
Cloridrato de tiamina	188	(2002)
Cloridrato de tiamina, comprimidos	188.1	(2002)
Coentro	189	(2002)
Colchicina	190	(2002)
Colchicina, comprimidos	190.1	(2002)
Cravo-da-índia	191	(2002)
Digoxina	192	(2002)
Digoxina, comprimidos	192.1	(2002)
Eritromicina	193	(2002)
Espinheira-santa	194	(2002)
Estolato de eritromicina	195	(2002)
Estolato de eritromicina, comprimidos	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina, suspensão oral	195.2	(2002)
Fenobarbital	196	(2002)
Fenobarbital, comprimidos	196.1	(2002)
Fenobarbital, solução oral	196.2	(2002)
Flunitrazepam	197	(2002)
Flunitrazepam, comprimidos	197.1	(2002)
Flunitrazepam, solução injetável	197.2	(2002)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Fluoreto de sódio, solução oral	151.1	(2002)
Glicerol (glicerina) supositórios	95.1	(2002)
Goiabeira	198	(2002)
Hipoclorito de sódio, solução diluída	199	(2002)
Lamivudina	200	(2002)
Lamivudina, comprimidos	200.1	(2002)
Mebendazol, comprimidos	159.2	(2002)
Metildopa	47	(2002)
Metildopa, comprimidos	47.1	(2002)
Nicotinamida	201	(2002)
Nimesulida	202	(2002)
Nimesulida, comprimidos	202.1	(2002)
Nitrato de prata	203	(2002)
Nitrato de prata, solução oftálmica	203.1	(2002)
Óleo de amendoim	204	(2002)
Óleo de oliva	205	(2002)
Óleo de gergelim	206	(2002)
Pirazinamida	207	(2002)
Pirazinamida, comprimidos	207.1	(2002)
Pirimetamina	208	(2002)
Pirimetamina, comprimidos	208.1	(2002)
Probenecida	209	(2002)
Probenecida, comprimidos	209.1	(2002)
Tenoxicam	210	(2002)
Tiabendazol	211	(2002)
Tiabendazol, comprimidos	211.1	(2002)
Tiabendazol, pomada	211.2	(2002)
Tiabendazol, suspensão oral	211.3	(2002)
Uva-ursi	212	(2002)
<b>Cápsulas</b>		
Cloridrato de tetraciclina	187.1	(2002)
<b>Comprimidos</b>		
Aciclovir	172.1	(2002)
Ácido acetilsalicílico	173.1	(2002)
Ácido ascórbico	129.1	(2002)
Aminofilina	174.1	(2002)
Bromazepam	180.1	(2002)
Captopril	181.1	(2002)
Cloridrato de flurazepam	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina	185.1	(2002)
Cloridrato de ranitidina	186.1	(2002)
Cloridrato de tiamina	188.1	(2002)
Colchicina	190.1	(2002)
Digoxina	192.1	(2002)
Estolato de eritromicina	195.1	(2002)
Fenobarbital	196.1	(2002)
Flunitrazepam	197.1	(2002)
Lamivudina	200.1	(2002)
Mebendazol	159.2	(2002)
Metildopa	47.1	(2002)
Nimesulida	202.1	(2002)
Pirazinamida	207.1	(2002)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Pirimetamina	208.1	(2002)
Probenecida	209.1	(2002)
Tiabendazol	211.1	(2002)
<b>Loção</b>		
Benzoato de benzila	178.1	(2002)
<b>Pomada</b>		
Tiabendazol	211.2	(2002)
<b>Soluções injetáveis</b>		
Ácido ascórbico	129.2	(2002)
Antimoniato de meglumina	175.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina	185.2	(2002)
Flunitrazepam	197.2	(2002)
<b>Soluções oftálmicas</b>		
Nitrato de prata	203.1	(2002)
<b>Soluções orais</b>		
Fenobarbital	196.2	(2002)
Fluoreto de sódio	151.1	(2002)
<b>Suspensões orais</b>		
Benzoilmetronidazol	179.1	(2002)
Estolato de eritromicina	195.2	(2002)
Tiabendazol	211.3	(2002)
<b>Supositórios</b>		
Glicerol (glicerina)	95.1	(2002)

# **MONOGRAFIAS**

## ACICLOVIR

*Aciclovirum* $C_8H_{11}N_5O_3$ 

225,21

0013.01-3

2-Amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxiétoxi)metil]-6H-purin-6-ona

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

## ENSAIOS DE PUREZA

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão** (V.2.2): funde em torno de 230 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), 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 padrão, 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.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 padrão a 0,2 mg/ml em dimetilsulfóxido.

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

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

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

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar 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 as *soluções* (2), (3), (4) e (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 nas soluções padrão e amostra. No máximo 0,7%.

**Água** (V.2.20.1). No máximo 6,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

A. Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). 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 efetuar as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,521 mg de  $C_8H_{11}N_3O_3$ .

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,2 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 ácido acético glacial e água (1:1 000).

**Solução teste:** transferir 8,75 mg de guanina, exatamente pesada, 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 0,1 g da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 200 ml, dissolver em 20 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M e homogeneizar.

**Solução padrão:** transferir 25 mg de aciclovir padrão, exatamente pesados, 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 e 2 ml da *solução teste* para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M e homogeneizar, de modo a obter concentração de 0,1 mg/ml de aciclovir padrão e 0,7  $\mu$ g/ml de guanina.

A resolução entre o aciclovir e a guanina não deve ser menor que 2. O fator de cauda para os picos analisados não deve ser maior que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas não deve ser maior que 2%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu$ l, das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_8H_{11}N_3O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e 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  $C_8H_{11}N_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3) utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_3O_3$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de aciclovir padrão na concentração de 0,001% (p/V). Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 560, em 255 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância*: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

## F. BRAS. IV, 2002

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas**. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio 13,5 M, metanol e diclorometano (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 da *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* (V.2.17.1), utilizando celulose F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de 1-propanol, 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 padrão 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.

#### 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 ultra-som 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 clorídrico 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 (V.2.14-3), usando 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.

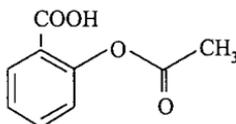
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**  
*Acidum acetylsalicylicum*

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

180,16

0010.01-4

Ácido 2-(acetiloxi)benzóico

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 101,0% de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

Adicionar 5 ml de ácido sulfúrico SR. Produz-se precipitado cristalino. Filtrar, lavar o precipitado com água e secar em estufa a 105 °C. O precipitado apresenta faixa de fusão entre 156 °C e 161 °C.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou cristais incolores, geralmente inodoro.

**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, perceptível pelo odor característico.

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

**ENSAIOS DE PUREZA****Constantes físico-químicas**

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 143 °C.

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 9 ml de etanol. A solução é límpida e praticamente incolor.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**Substâncias relacionadas.** Em balão volumétrico de 100 ml, dissolver 0,3 g da amostra em 10 ml de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M em etanol. Após 10 minutos, adicionar 8 ml de ácido clorídrico 0,1 M, 20 ml de tetraborato de sódio a 1,9% (p/V) e homogeneizar. Adicionar 2 ml de aminopirazolona 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 em 505 nm (V.2.14-3) em cubetas de 1 cm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância não deve ser maior que 0,25.

**B.** Misturar pequena quantidade da amostra com água, aquecer por alguns minutos. Esfriar. Adicionar 1 ou 2 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. Esfriar.

**Ácido salicílico.** Pesar, exatamente, 0,1 g da amostra, dissolver em 5 ml de etanol, adicionar 15 ml de

água gelada e 1 ou 2 gotas de cloreto férrico 0,5% (p/V). Deixar em repouso por 1 minuto. Para o preparo da solução padrão, dissolver 5 mg de ácido salicílico em 100 ml de etanol. Transferir 1 ml dessa solução para frasco adequado e adicionar 1 ou 2 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 deve ser mais intensa que a da solução padrão.

**Metais pesados** (V.3.2.3-3-Método II). Dissolver 0,75 g da amostra em 9 ml de acetona e diluir para 15 ml com água. Transferir 12 ml dessa solução para tubo de Nessler e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. Preparar o padrão utilizando solução padrão de chumbo (1 ppm), obtida diluindo-se a solução padrão de chumbo (100 ppm) com mistura de água e acetona (6:9). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em dessecador, sob pressão reduzida, à temperatura ambiente, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da 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 fenoltaleína SI como indicador e titular com ácido clorídrico 0,5 M SV. Realizar um 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 e antiinflamatório.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Ácido sulfúrico diluído

*Preparação* - Transferir 5,5 ml de ácido sulfúrico para balão volumétrico de 100 ml e adicionar 60 ml de água. Deixar esfriar e completar o volume com água.

### Solução de nitrobenzaldeído

*Preparação* - Pesar 12 g de nitrobenzaldeído e adicionar 10 ml de hidróxido de sódio 2 M. Deixar em repouso por 10 minutos, agitar e filtrar. Preparar imediatamente antes do uso.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS

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

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm  
*Tempo:* 30 minutos

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para tubo de centrifuga 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 (V.2.14-4) 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 em espectro de ácido acetilsalicílico padrão.

**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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 5 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 (V.1.5)

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

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir em tampão acetato 0,05 M até concentração adequada. Medir imediatamente as absorvâncias das soluções em 265 nm (V.2.14-3), utilizando a solução tampão 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 padrão 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. O volume de etanol não pode exceder 1% do volume total da solução padrão.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) 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 padrão de ácido salicílico 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 nítrico SR 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.

---

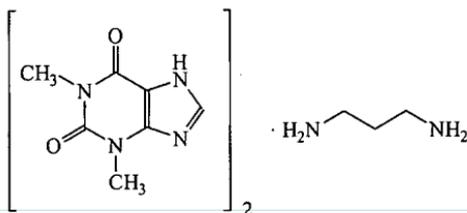
**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Sulfato férrico amoniacal nítrico SR**

*Preparação* - Dissolver 0,2 g de sulfato férrico amoniacal em 50 ml de água, adicionar 5 ml de ácido nítrico e diluir a 100 ml com água.

**XII.4. TAMPÕES****Tampão acetato 0,05 M - pH 4,5**

*Preparação* - Transferir 2,99 g de acetato de sódio triidratado e 1,66 ml de ácido acético glacial para balão volumétrico de 1.000 ml. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

AMINOFILINA  
*Aminophyllinum*



$(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$

420,43

0051.01-2

3,7-Diidro-1,3-dimetil-1H-pirina-2,6-diona-etilenodiamina

Aminofilina é uma combinação de teofilina e etilenodiamina, que contém, no mínimo, 84,0% e, no máximo, 87,4% de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ , 180,21) e, no mínimo, 13,5% e, no máximo, 15,0% de etilenodiamina ( $C_2H_8N_2$ , 60,1), em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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.** Dissolver 0,5 g de amostra em 20 ml de água, adicionar 1 ml de ácido clorídrico 3 M, agitando constantemente, e filtrar. Lavar o precipitado com pequenas porções de água fria e secar a 105 °C por 1 hora. O precipitado obtido funde-se entre 270 °C e 274 °C.

**B.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do precipitado obtido no teste A 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 padrão, preparada de maneira idêntica.

**C.** Transferir 10 mg do precipitado dessecado obtido no teste A 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 A de *Identificação* responde à reação de xantina (V.3.1.1-6).

ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia concentrada, acetona, clorofórmio e 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 completar com metanol para 10 ml.

*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** (V.3.2.3-Método I). Utilizar 1 g da amostra. Preparar o padrão com 2 ml de solução padrão de chumbo (10 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água** (V.2.20.1). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 1,5%.

## DOSEAMENTO

### Etilenodiamina

Dissolver 0,25 g da 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

A. Por *Titulação*. 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 18,020 mg de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ).

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

*Fase móvel*: misturar 200 ml de metanol, 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio e completar o volume para 1 000 ml com água. Ajustar o pH com ácido acético glacial para  $2,9 \pm 0,1$ .

*Diluyente*: mistura de água e metanol (4:1).

*Solução amostra*: transferir 24 mg da amostra, exatamente pesados, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com *diluyente* e misturar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de teofilina padrão no *diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter *solução* a 80 µg/ml.

*Solução de resolução*: preparar *solução* de teobromina padrão a 80 µg/ml utilizando a *solução padrão* como diluente. Transferir 20 ml dessa *solução* para balão volumétrico de 25 ml, completar o volume com o *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 para a teofilina. A resolução entre os picos de teobromina e teofilina não deve ser menor que 3. O fator de cauda para o pico da teofilina não deve ser maior que 2. 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 dos picos. Calcular o teor de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) na amostra de aminofilina a partir das respostas obtidas para a teofilina, nas *soluções padrão* e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo 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 do 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 D 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 (V.2.14-4), 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O resíduo obtido no teste A de *Identificação* funde em torno de 271 °C.

**C.** 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 secura. Obtém-se resíduo avermelhado, que se torna roxo sob exposição de vapor de amônia.

**D.** 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, 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.

**E.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do 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 de cobre (II) a 1% (p/V) e homogeneizar. Desenvolve-se coloração azul-escura.

**F. BRAS. IV, 2002**

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias.** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 com água até a concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 269 nm (V.2.14-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de teofilina anidra dissolvida no meio, comparando as leituras com a da solução de teofilina padrão, na concentração de 0,001% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

## Etilenodiamina

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para erlenmeyer de 150 ml, quantidade do pó equivalente a 0,3 g de aminofilina, dissolver em 20 ml de água, aquecer a 50 °C por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV, utilizando solução de verde de bromocresol SI como indicador, até mudança da 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**

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 80 mg de aminofilina 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*, obtendo concentração de 0,001% (p/V). Medir a absorvância da solução resultante em 275 nm (V.2.14-3), utilizan-

do hidróxido de sódio 0,01 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) nos comprimidos, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 650$ , em 275 nm, em hidróxido de sódio 0,01 *M*.

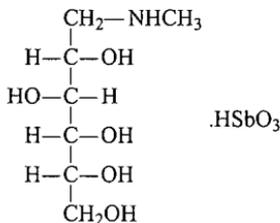
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## ANTIMONIATO DE MEGGLUMINA

*Antienitum megluminum* $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{HSbO}_3$ 

365,98

5068.01-0

Antimoniato de *N*-metilglucamina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{HSbO}_3$  em relação à substância dessecada, correspondendo a, no mínimo, 32,60% e, no máximo, 33,93% de antimônio pentavalente.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco, levemente amarelado.

**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 0,3% (V/V) e adicionar 4 ml de iodeto de potássio-cloreto de mercúrio SR. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 30% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono.

**Antimônio trivalente.** Preparar solução aquosa de antimoniato de meglumina a 30% (p/V). Diluir essa solução por um fator superior a 50000 vezes com água e proceder a determinação por espectrofotometria de absorção atômica com geração de hidretos, sistema em batelada, atomização em cela de quartzo, comprimento de onda 217,6 nm, resolução do monocromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm. Preparar solução estoque de referência de antimônio trivalente a 1 000 mg/l, por diluição de trióxido de antimônio (grau analítico) em ácido clorídrico 6 M. Construir a curva analítica com alíquotas de 0,1 ml de soluções de referência de antimônio nas seguintes concentrações: 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 e 0,5 mg/l. A *solução redutora* deverá ser recém-preparada na concentração de 1% (p/V) a partir da diluição de tetraidrobórato de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em solução de hidróxido de sódio 0,1% (p/V). As soluções de referência deverão ser preparadas, diariamente, por diluição seqüencial com água. Colocar entre 0,20 ml e 0,80 ml da amostra diluída ou das soluções de referência de antimônio no frasco de reação e adicionar 10 ml de ácido cítrico 4% (p/V). Adaptar o frasco de reação no sistema gerador de hidretos, esperar 10 segundos para purga do sistema e proceder a determinação conforme demais recomendações do fabricante, específicas para o equipamento utilizado. O intervalo máximo entre a mistura da amostra diluída ou das soluções de referência com a solução de ácido cítrico deverá ser de 5 segundos. No máximo 4 mg de antimônio trivalente

por mililitro da solução a 30% (p/V), corresponde a 1,33% de antimônio trivalente na substância analisada.

**Metais pesados.** No máximo 10 mg/l na solução de antimoniato de meglumina a 30% (p/V), correspondente a 33,33 µg/g 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. As determinações deverão ser feitas por espectrofotometria de absorção atômica com forno de grafite ou geração de hidretos, por espectrofotometria de emissão ótica com plasma induzido ou por espectrometria de massas acoplada a plasma induzido.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13-Método I). Empregar as seguintes condições: chama ar + acetileno, comprimento de onda 217,6 nm, resolução do mon cromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm. Preparar solução de

antimoniato de meglumina a 30% (p/V) e diluir, em seguida, por um fator de 2500 vezes com ácido tartárico 0,5% (p/V). Preparar a solução estoque de referência de antimônio trivalente a 1000 mg/l, em água, utilizando tartarato de potássio e antimônio ( $C_4H_4K_2O_7 \cdot Sb \cdot 0,5 H_2O$ ) grau analítico. Construir a curva analítica com soluções de referência de antimônio nas seguintes concentrações: 10 mg/l, 20 mg/l, 30 mg/l, 40 mg/l e 50 mg/l. Preparar as soluções de referência por diluição seqüencial em ácido tartárico 0,5% (p/V).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Leishmanicida.

---

## XII.2. Reagentes e soluções reagentes

### Iodeto de potássio-cloreto de mercúrio SR

**Preparação** - Dissolver 5 g de iodeto de potássio em 5 ml de água, adicionar pouco a pouco solução de cloreto de mercúrio II (2,5 g dissolvidos em 10 ml de água) controlando-se a adição, para que o precipitado formado no início não fique completamente dissolvido. Deixar esfriar. Em seguida, adicionar solução de hidróxido de potássio (15 g dissolvidos em 30 ml de água), diluir com água até completar o volume de 100 ml e adicionar 0,5 ml da solução restante de cloreto de mercúrio II. Deixar decantar e usar o sobrenadante.

### Solução redutora

**Preparação** - Dissolver 5 g de tetraidroborato de sódio em 500 ml de hidróxido de sódio 1% (p/V).

## ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada  $C_7H_{17}NO_5.HSbO_3$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Acidificar 2 ml da solução injetável com ácido clorídrico SR e adicionar tioacetamida SR preparada no momento de uso. Desenvolve-se precipitado alaranjado.

**B.** Diluir 1 ml da solução injetável com 9 ml de água. Acidificar essa solução com 5 ml de ácido sulfúrico 0,3% (V/V) e adicionar 4 ml iodeto de potássio-cloreto de mercúrio SR. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.1.19). 5,5 a 7,5.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Antimônio trivalente.** Diluir a solução injetável com água por um fator superior a 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 10 mg/l da solução injetável.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1-4). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,5 UE/mg de antimoniato de meglumina.

**Toxicidade** (V.5.1.3). 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 2 500 vezes com ácido tartárico 0,5% (p/V) e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## XII.2. Reagentes e soluções reagentes

### Iodeto de potássio-cloreto de mercúrio SR

**Preparação** - Dissolver 5 g de iodeto de potássio em 5 ml de água, adicionar pouco a pouco solução de cloreto de mercúrio II (2,5 g dissolvidos em 10 ml de água) controlando-se a adição, para que o precipitado formado no início não fique completamente dissolvido. Deixar esfriar. Em seguida, adicionar solução de hidróxido de potássio (15 g dissolvidos em 30 ml de água), diluir com água até completar o volume de 100 ml e adicionar 0,5 ml da solução restante de cloreto de mercúrio II. Deixar decantar e usar o sobrenadante.

## BARBATIMÃO

*Barbadetimani cortex*

*Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville  
- LEGUMINOSAE-MIMOSOIDAE

A droga vegetal é constituída pelas cascas secas contendo, no mínimo, 8% de taninos totais e, 0,3% de flavonóides totais, expressos em quercetina.

### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Acacia adstringens* Martius; *Mimosa barbadetimam* Vell. e *Stryphnodendron barbadetimam* (Vell.) Martius

### SINONÍMIA VULGAR

Barbadetimão; casca-da-virgindade.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As cascas são inodoras e de sabor fortemente adstringente.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A casca apresenta-se em pedaços de forma e tamanho variáveis. Quando proveniente do tronco, mostra-se recurvada no sentido transversal, medindo, em geral, 12 mm de espessura, e quando dos ramos, apresenta-se enrolada no mesmo sentido, medindo até 4 mm de espessura. A casca dos caules jovens, em vista frontal, apresenta coloração escura, com aspecto granuloso, homogêneo, portando fissuras finas e profundas, com maior incidência no sentido transversal. Em caules mais desenvolvidos, a coloração da casca pode tornar-se esbranquiçada, decorrente da presença de líquens, com compartimentação irregular. O grau de espessamento é disforme, tornando-se em algumas regiões mais proeminente que em outras. O ritidoma se desprende em pequenos pedaços, com formatos aproximadamente quadrangulares, formando lacunas irregulares e resultando em profundas escavações. A superfície interna é estriada longitudinalmente e apresenta coloração castanho-avermelhada a castanho-esbranquiçada.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O felogênio e suas derivadas, em secção transversal, mostram vários estratos de células tabulares,

enfileiradas radialmente, com paredes delgadas e lume claro. Externamente ao felogênio, o súber apresenta inicialmente vários estratos de células compactadas ou estreitas, com disposição radial e de coloração de parede castanho-avermelhada. Nas camadas de tecido compactado do súber predominam células parenquimáticas, entremeadas por grupos de células pétreas de paredes intensamente espessadas, com lamelações visíveis e ricas em pontoações simples. Essa disposição confere ao súber um aspecto estratificado, quando em secção transversal. Muitas células do parênquima apresentam conteúdo castanho-avermelhado ou granuloso. Em secção transversal, na região do floema, são visíveis raios parenquimáticos unisseriados. Os raios, quando se aproximam do limite externo do floema, tornam-se multisseriados, assumindo aspecto de leque. Os elementos de tubo crivado possuem diâmetro considerável e se destacam por apresentar lume claro. O floema, nas regiões mais externas, mostra células parenquimáticas de formato irregular e elementos de tubo crivado colapsados. O esclerênquima é representado por fibras e células pétreas. Idioblastos, contendo cristais poliédricos de oxalato de cálcio, dispõem-se externamente às fibras. Em secção longitudinal tangencial, os elementos de tubo crivado evidenciam placas crivadas compostas. Nessa secção, os raios parenquimáticos são predominantemente unisseriados e o esclerênquima é representado por fibras e células pétreas.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, à exceção dos caracteres macroscópicos. São características: coloração castanho-avermelhada; fragmentos de súber; parênquima com grupos de células pétreas com lamelações visíveis e pontoações simples; células do parênquima com conteúdo castanho-avermelhado ou granuloso; cristais poliédricos de oxalato de cálcio, isolados ou em idioblastos, geralmente associados às fibras; fibras alongadas e de paredes espessas, isoladas ou associadas às células parenquimáticas contendo ou não cristais; raios parenquimáticos acompanhados de idioblastos cristalíferos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel

GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila, tolueno, ácido fórmico e água (80:10:5:5), 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):** turbolisar 10 g da droga vegetal pulverizada, em 90 ml de acetona e água (7:3), durante 15 minutos. A temperatura não deverá ultrapassar 40 °C. Filtrar, eliminar a acetona sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 20 ml de acetato de etila, em funil de separação. Evaporar as frações orgânicas reunidas, sob pressão reduzida, até resíduo. Ressuspender o resíduo em 1 ml metanol.

**Solução (2):** dissolver 10 mg de catequina em 2 ml de metanol.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de epigalocatequina em 2 ml de metanol.

**Solução (4):** dissolver 10 mg de 4'-O-metilgalocatequina em 2 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. 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 as *soluções (2), (3) e (4)* com Rf de aproximadamente 0,90, 0,93 e 0,96, respectivamente. Em seguida, nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/V) em metanol. As manchas apresentam coloração azul.

**B.** Aquecer sob refluxo cerca de 3 g da droga vegetal pulverizada com 60 ml de água, durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 ml do extrato adicionar 2 gotas de ácido clorídrico diluído e gotejar gelatina SR. O aparecimento de precipitado nítido indica resultado positivo para taninos totais.

**C.** A 2 ml do extrato obtido no teste B adicionar 10 ml de água e 4 gotas de cloreto férrico a 1% (p/V) em metanol. O desenvolvimento de cor cinza escura indica resultado positivo para taninos hidrolisáveis de identificação e condensados.

**D.** A 2 ml do extrato obtido no teste B adicionar 0,5 ml de vanilina a 1% (p/V) em metanol e 1 ml de ácido clorídrico. O desenvolvimento de cor vermelha indica presença de taninos condensados.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (V.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (V.4.2.3).** No máximo 15%.

**Cinzas totais (V.4.2.4).** No máximo 2%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

Pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo de 250 ml e adicionar 150 ml de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 30 minutos à temperatura de 80 °C-90 °C. 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 de filtro. Desprezar os primeiros 50 ml do filtrado. O restante do filtrado constituirá a solução-mãe (SM).

**Polifenóis totais:** transferir 5 ml da SM para balão volumétrico 25 ml e completar o volume com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml do reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução (A<sub>1</sub>) em 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

**Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:** adicionar 0,2 g de pó-de-pele a 20 ml da SM e agitar mecanicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa solução para 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml do Reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução (A<sub>2</sub>) em 715 nm (V.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 do Reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução (A<sub>3</sub>) em 715 nm (V.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<sub>1</sub> = absorvância medida para polifenóis totais;

A<sub>2</sub> = absorvância medida para polifenóis não-adsorvidos;

A<sub>3</sub> = absorvância medida para a substância referência;

m = massa da droga, em gramas, considerando a determinação de água.

### Flavonóides totais

**Solução-mãe:** pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 ml. Acrescentar 1 ml de solução aquosa de metenamina SR, 20 ml de acetona e 2 ml de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura em algodão para balão volumétrico de 100 ml. Retornar o resíduo da droga e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona. Aquecer a ferverura, sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar através de algodão para o mesmo balão volumétrico de 100 ml. Repetir a operação retornando novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona e aquecer sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar para o mesmo balão volumétrico de 100 ml. Após resfriamento à temperatura ambiente ajustar o volume para 100 ml com acetona. Em funil de separação, tratar 20 ml desta solução com 20 ml de água e extrair com 15 ml de acetato de etila, repetindo-se por três vezes, com porções de 10 ml de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 ml de água, transferindo a seguir a fase de

acetato de etila para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila

**Solução amostra:** transferir 10 ml da *solução-mãe* para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 1 ml do reagente de cloreto de alumínio SR e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

**Solução branco:** transferir 10 ml da *solução-mãe* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

Medir a absorvância da *solução amostra* em 425 nm (V.2.14-3) 30 minutos após o seu preparo, utilizando a *solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais, segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62\,500}{500 \times p \times (100 - Pd)}$$

Em que

A = absorvância medida;

p = peso da droga (g);

Pd = determinação de água (%).

O resultado é fornecido em porcentagem (p/p) de flavonóides totais calculados como quercetina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Carbonato de sódio SR

**Preparação** - Dissolver 10,6 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

### Reagente de Folin-Denis

**Preparação** - A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.

### Gelatina SR

**Preparação** - Dissolver 2,5 g de gelatina em 100 ml de água quente. Utilizar a solução após o resfriamento em temperatura ambiente.

### Cloreto de alumínio SR

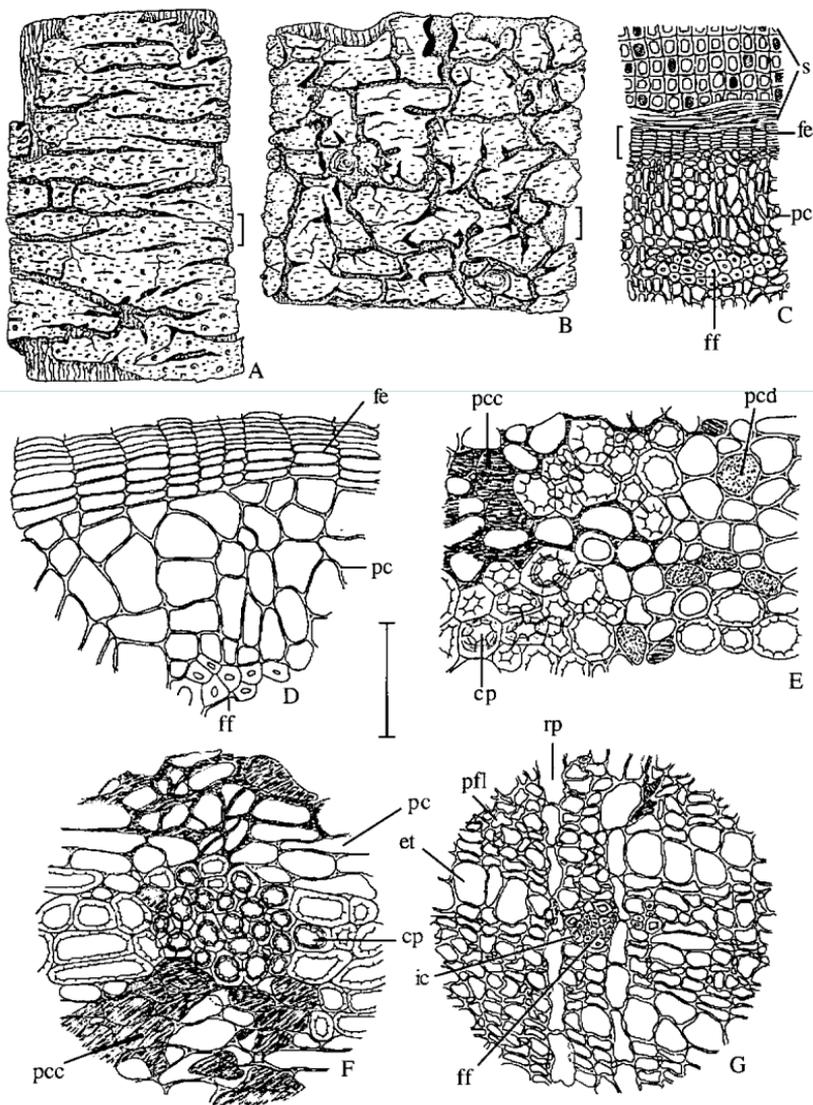
**Preparação** - Dissolver 2 g de cloreto de alumínio em 100 ml de metanol.

### Ácido acético metanólico SR

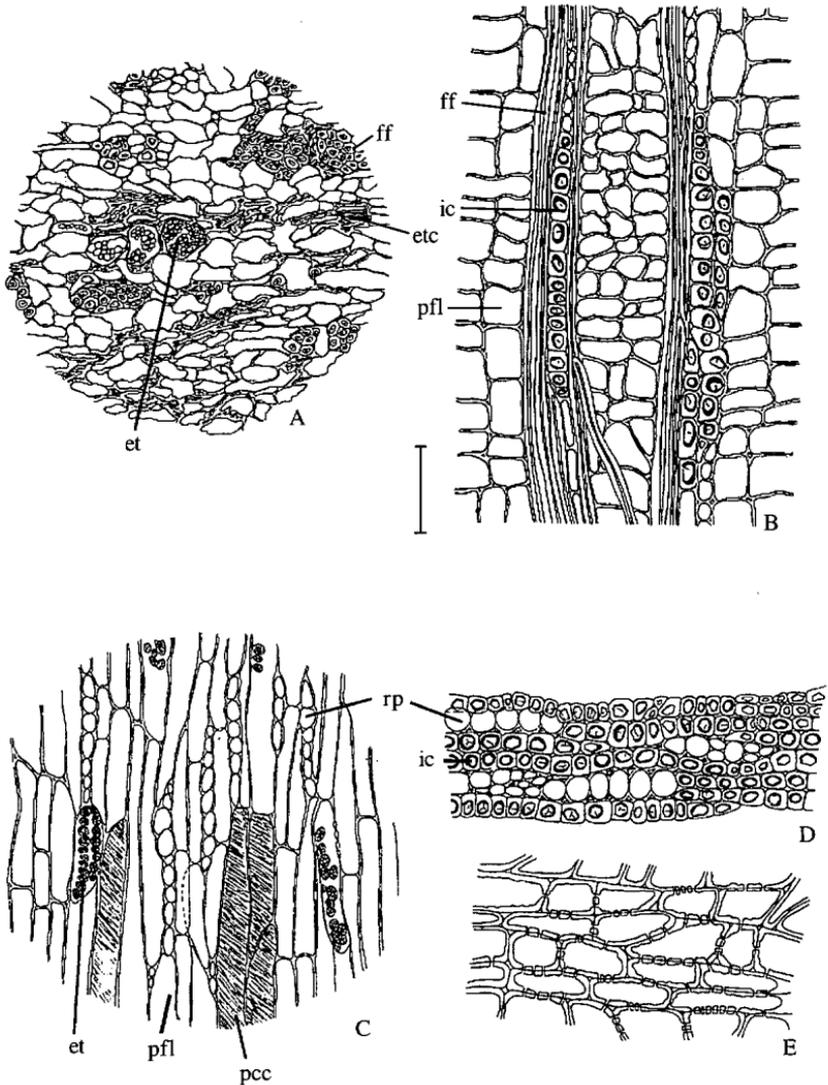
**Preparação** - Dissolver 5 ml de ácido acético em 100 ml de metanol.

### Metenamina SR

**Preparação** - Dissolver 0,5 g de metenamina em 100 ml de água.

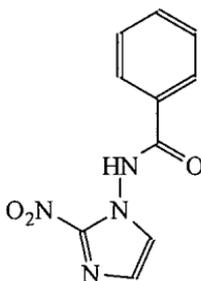


**Figura 1:** *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville - A. vista frontal da casca do ramo lateral; B. vista frontal da casca do caule; C. seção transversal da casca; fe: felogênio; ff: fibras do floema; pc: parênquima cortical; s: súber; D. seção transversal na região do felogênio e córtex; fe: felogênio; ff: fibra do floema; pc: parênquima cortical; E. seção longitudinal radial do súber; cp: célula pética; pcc: célula do parênquima cortical com conteúdo castanho-avermelhado; pcd: célula do parênquima cortical com conteúdo denso; F. seção transversal do floema; cp: célula pética; pc: parênquima cortical; pcc: célula do parênquima cortical com conteúdo castanho-avermelhado; G. seção transversal do floema; et: elemento de tubo crivado; ff: fibra do floema; ic: idioblasto cristalífero; pfl: parênquima do floema; rp: raio parenquimático. Escalas e correspondências: 1 cm (A e B), 100  $\mu$ m (C, D, E, F, e G).



**Figura 2:** *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville – A. seção longitudinal tangencial do floema; et: elemento de tubo crivado mostrando placa crivada; etc: elemento de tubo crivado colapsado; ff: fibra do floema; B. seção longitudinal tangencial do floema; ff: fibra do floema; ic: idioblasto cristalífero; pfl: parênquima do floema; C. seção longitudinal radial do floema; et: elemento de tubo crivado mostrando placa crivada composta; pcc: parênquima cortical com conteúdo castanho-avermelhado; pfl: parênquima do floema; rp: raio parenquimático; D. seção longitudinal tangencial do floema; ic: idioblasto cristalífero; rp: raio parenquimático; E. seção longitudinal tangencial do súber. As régua correspondem a 100  $\mu$ m.

**BENZNIDAZOL**  
*Benznidazolium*



$C_{12}H_{12}N_4O_3$

260,25

1303.01-5

2-Nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

Caracteres físicos. 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 diclorometano, pouco solúvel em acetona, muito pouco solúvel em clorofórmio, isopropanol, glicerina 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* (V.2.2): 188 °C a 190 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-2) 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 benznidazol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da 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* (V.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 com essa mistura. 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 10 ml de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 0,1 g de benznidazol padrão em 10 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e observar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com solução extemporânea de cloreto de estanho a 10% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 *M*, 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 reagente de Bratton-Marshall. 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

**pH** (V.2.19). 5,5. Determinar em suspensão aquosa a 26 mg/ml.

**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 a 4% (p/V). Não ocorre turvação.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

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 nos mesmos solventes, utilizando benznidazol padrão, previamente dessecado a 105 °C por 2 horas. Determinar as absorvâncias das soluções em 316 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como branco. Calcular o teor de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antichagásico.

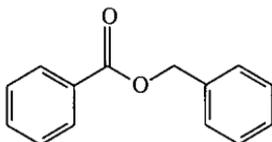
---

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de Bratton-Marshall

*Preparação* - Dissolver 0,1 g de dicloridrato de N-(1-naftil)etilenodiamina em 100 ml de água.

**BENZOATO DE BENZILA**  
*Benzylis benzoas*

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

212,25

0116.03-3

Éster fenilmetílico do ácido benzóico

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Líquido oleoso, límpido e incolor de odor fracamente aromático e sabor ardente acentuado. Pelo resfriamento, forma cristais incolores.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e glicerol, miscível em etanol, éter, clorofórmio e óleos fixos.

**Constantes físico-químicas**

*Densidade relativa* (V.2.5): 1,116 a 1,120.

*Ponto de ebulição* (V.2.3): cerca de 324 °C.

*Ponto de congelamento* (V.2.4): cerca de 17 °C.

*Índice de refração* (V.2.6): 1,568 a 1,570.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Ferver durante 20 minutos 2 g da amostra com 25 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M. Evaporar o álcool em banho-maria, resfriar e adicionar 20 ml de água. Extrair com 2 porções de 15 ml de éter etílico e reservar a camada aquosa. Evaporar a camada etérea

em banho-maria. O resíduo oleoso, incolor, constituído por álcool benzílico, apresenta ponto de ebulição entre 203 °C e 208 °C. Aquecer 1 gota do resíduo com 5 ml de carbonato de sódio SR e 1 ml de permanganato de potássio SR. Produz-se odor de aldeído benzóico.

**B.** Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 10% (p/V) à camada aquosa obtida no teste A de *Identificação*. Forma-se precipitado branco, cristalino, de ácido benzóico. Lavar com água e dessecar em estufa a vácuo a 70 °C, durante 3 a 4 horas. O ponto de fusão do precipitado é de aproximadamente 121 °C.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez.** Dissolver 1 g em 10 ml de etanol previamente neutralizado. Adicionar 0,2 ml de fenolftaleína SI e 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV. Desenvolve-se coloração rósea.

**Aldeído.** Transferir 10 g da amostra para um erlenmeyer contendo 50 ml de etanol e 5 ml de solução de cloridrato de hidroxilamina a 3,5% (p/V). Homogeneizar e deixar em repouso por 10 minutos. Adicionar 1 ml de azul de bromofenol SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração levemente verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. O volume de hidróxido de sódio 0,1 M consumido na preparação amostra não deve exceder 0,5 ml (0,05% de benzaldeído).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 2 g da amostra, transferir para erlenmeyer e adicionar 50 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV. Adaptar ao frasco um condensador de refluxo provido de tubo absorvente com cal sodada e ferver durante 1 hora. Resfriar e titular o excesso de hidróxido de potássio com ácido clorídrico 0,5 M SV, acrescentando 2 gotas de fenolftaleína SI. Realizar ensaio em branco e fazer as

correções necessárias. Cada ml de hidróxido de potássio 0,5 M SV equivale a 106,120 mg de  $C_{14}H_{12}O_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, bem cheios, opacos e ao abrigo do calor excessivo.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Escabícida.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Carbonato de sódio SR

*Preparação* - Dissolver 10,6 g de carbonato de sódio anidro em água e completar para 100 ml.

## XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

### Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV

*Preparação* - Dissolver 34,04 g de hidróxido de potássio em 20 ml de água, completar para 1 000 ml com etanol isento de aldeído. Deixar em repouso por 24 horas em recipiente hermético. Decantar e usar o sobrenadante límpido.

*Padronização* - Medir exatamente cerca de 25 ml de ácido clorídrico 0,5 M SV. Diluir com 50 ml de água, adicionar duas gotas de fenolftaleína SI e titular com a solução de hidróxido de potássio alcoólico até a produção de coloração rósea permanente. Calcular a molaridade.

*Conservação* - Estocar em recipientes herméticos e ao abrigo da luz.

## BENZOATO DE BENZILA LOÇÃO

Contém, no mínimo, 26,0% e, no máximo, 30,0% (p/p) de  $C_{14}H_{12}O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Utilizar quantidade da loção equivalente a 2 g de benzoato de benzila e proceder conforme descrito nos testes A e B de *Identificação* na monografia de *Benzoato de benzila*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 8,5 a 9,2.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 5 g da loção, transferir para erlenmeyer, adicionar 25 ml de etanol e 2 gotas de fenolftaleína SI. Resfriar a solução até 15 °C e titular rapidamente com solução de hidróxido de sódio 0,1 M até coloração levemente rosa. Prosseguir conforme descrito no *Doseamento* na monografia de *Benzoato de benzila*, a partir de "Adicionar 50 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV".

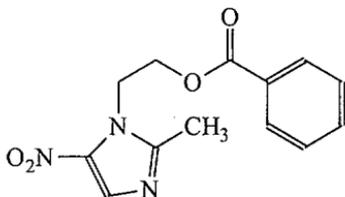
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**BENZOILMETRONIDAZOL**  
*Metronidazoli benzoas*

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

275,26

1434.01-2

1-(2-Benzoioxetil)-2-metil-5-nitroimidazol

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloro de metileno, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 99 °C a 102 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 benzoilmetronidazol padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V), em ácido clorídrico M, exibe máximos de absorção

em 232 nm e 275 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de benzoilmetronidazol padrão. 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 cerca de 20 mg de zinco em pó, 2 ml de água e 1 ml de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria por 5 minutos. Resfriar a 0 °C. A solução resultante responde à reação de amina aromática primária (V.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez** (IV.3). Dissolver 2 g em mistura de 20 ml de dimetilformamida e 20 ml de água previamente neutralizada com ácido clorídrico 0,02 M ou hidróxido de sódio 0,02 M usando 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e acetato de etila como fase móvel. Aquecer a placa a

110 °C por 1 hora e deixar atingir a temperatura ambiente antes de usar. Aplicar separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** preparar solução a 20 mg/ml da amostra em acetona.

**Solução (2):** transferir 1 ml da *solução (1)* para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com acetona.

**Solução (3):** dissolver 20 mg de benzoilmetronidazol padrão em acetona e diluir para 10 ml com o mesmo solvente.

**Solução (4):** transferir 5 ml da *solução (2)* para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com acetona.

**Solução (5):** transferir 2 ml da *solução (2)* para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com acetona.

**Solução (6):** dissolver 10 mg de metronidazol padrão em acetona e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

**Solução (7):** dissolver 10 mg de 2-metil-5-nitroimidazol em acetona e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

**Solução (8):** dissolver 10 mg de metronidazol padrão e 10 mg de 2-metil-5-nitroimidazol em acetona e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a *solução (1)* qualquer mancha correspondente ao metronidazol ou ao 2-metil-5-nitroimidazol não é mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas das *soluções (6) e (7)* (0,5%); qualquer outra mancha além das

correspondentes ao benzoilmetronidazol, metronidazol ou 2-metil-5-nitroimidazol não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *solução (4)* (0,5%); no máximo uma mancha é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *solução (5)* (0,2%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *solução (8)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

**Metais pesados (V.3.2.3-3-Método III).** Determinar em 1 g de amostra. Utilizar 2 ml de solução padrão de chumbo (10 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 80 °C, por 3 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g de amostra, transferir para um erlenmeyer de 250 ml e dissolver em 50 ml de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). Alternativamente, utilizar 5 gotas de cloreto de metilrosanilínio (cristal violeta) a 1% (p/V) em ácido acético glacial como indicador, até coloração verde azulada. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,526 mg de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano, antiprotozoários.

## BENZOILMETRONIDAZOL SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 por 5 minutos. Resfriar a 0°C. A solução resultante responde à reação de amina aromática primária (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,5 a 6,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 ultra-som por 15 minutos e 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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. Deixar em ultra-som por 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente e 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 padrão para balão volumétrico de 25 ml. Acrescentar 20 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 15 minutos. Deixar esfriar até temperatura ambiente e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml da solução anterior para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com a fase móvel, obtendo solução a 0,2 mg/ml.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

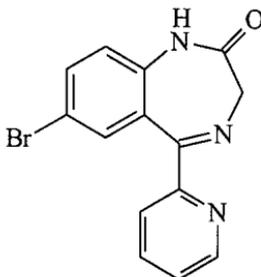
*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$  na suspensão oral a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**BROMAZEPAM***Bromazepamum* $C_{14}H_{10}BrN_3O$ 

316,16

0137.01-4

7-Bromo-1,3-diidro-5-(2-piridinil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado e inodoro.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e cloreto de metileno. Solúvel em mistura de tetraidrofurano e metanol (4:1).

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 246 °C a 251 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada, 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 bromazepam padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 220 nm a 350 nm, de solução a 0,0005% (p/V) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução si-

mil de bromazepam padrão. A razão entre os valores de absorvância medidos em 233 nm e 325 nm está compreendida entre 980 e 1 080.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 padrão 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*

(V.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 µg/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 (V.2.9)**. Determinar em 1 g da amostra, em estufa a vácuo, a 80 °C, por 4 horas. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10)**. Determinar em 1 g de 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 (V.3.4.5). Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,616 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Sulfato ferroso amoniacal

*Fórmula e massa molecular* - Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O - 392,20.

*Descrição* - Cristais ou grânulos azul-esverdeados pálido.

*Conservação* - Recipientes bem-fechados.

*Armazenagem* - Proteger da luz e do ar.

### Trietilamina

*Fórmula e massa molecular* - C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N - 101,20.

*Descrição* - Líquido incolor, pouco solúvel em água a temperatura inferior a 18,7 °C.

*Constantes físico-químicas* - Ponto de ebulição: aproximadamente 90 °C. Índice de refração (n<sub>D</sub><sup>20</sup>): 1,401. Densidade relativa: aproximadamente: 0,76.

*Conservação* - Recipientes bem-fechados.

*Segurança* - Irritante. Inflamável.

## BROMAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) 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* (V.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)*: pulverizar os comprimidos, pesar 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 padrão 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 70 ml de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e deixar em ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir, sucessivamente, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M, até a concentração de 0,0006% (p/V). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento* a partir de "Preparar solução padrão na mesma concentração...".

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução*: fluido gástrico simulado, 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 com pepsina, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm (V.2.14-3), utilizando fluido gástrico simulado, 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 padrão na concentração de 0,00033% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  se dissolvem em 20 minutos.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Proceder ao abrigo da luz. 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 ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Transferir 4 ml do sobrenadante para balão volumétrico de 200 ml, completar o volume com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo

solução a 0,0006% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm (V.2.14-3), 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.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Ácido sulfúrico metanólico 0,1 M**

*Preparação* - Transferir 11,04 g de ácido sulfúrico para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com metanol.

*Informações adicionais* - Preparar 24 horas antes do uso.

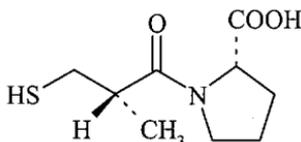
**Fluido gástrico simulado**

*Preparação* - Dissolver 2 g de cloreto de sódio e 3,2 g de pepsina purificada em 7 ml de ácido clorídrico. Completar o volume para 1 000 ml com água. O pH da solução deve estar em torno de 1,2.

**Pepsina purificada**

*Descrição* - Derivada da mucosa estomacal do porco, com atividade de 800 a 2 500 mg de proteína.

**CAPTOPRIL**  
*Captoprilum*



$C_9H_{15}NO_3S$

217,29

1306.01-4

(S)-1-(3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil)-l-prolina

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,0% de  $C_9H_{15}NO_3S$ , em relação à substância dessecada.

B. Dissolver cerca de 20 mg da amostra em 2 ml de água. Acrescentar 0,5 ml de iodo 0,05 M. A coloração devida ao iodo desaparece imediatamente.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, metanol e cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

**Limpidez da solução (IV-3).** A solução a 2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono é límpida e incolor.

**pH (V.2.19).** 2,0 a 2,6. Determinar na solução obtida em *Limpidez da solução*.

**Constantes físico-químicas**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido 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.

**Faixa de fusão (V.2.2):** 105 °C a 108 °C.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** -156° a -161°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono.

**Fase móvel:** mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55).

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a vácuo a 60 °C, por 3 horas, 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 captopril padrão, preparado de maneira idêntica.

**Solução (1):** transferir 50 mg de amostra para balão volumétrico de 100 ml, dissolver na 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 a 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 µl de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Para que o ensaio seja válido a solução (3) deve apresentar três picos e a resolução entre os dois picos de maior tempo de retenção deve ser superior a 2. Os três picos correspondem, respectivamente, ao excesso de iodo, ao captopril e ao dissulfeto de captopril formado. Nenhum pico secundário obtido com a solução (1) deve apresentar área superior à metade da área do pico principal obtido no cromatograma da solução (2) (no máximo 1,0%). A soma das áreas dos picos secundários obtidos no cromatograma da solução (1) não deve ser superior à área do pico principal obtido no cromatograma da solução (2) (no máximo 2,0%). Não considerar picos referentes ao solvente.

**Metais pesados (V.3.2.3-Método II).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a vácuo, a 60 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por Titulação.** Pesar exatamente cerca de 0,15 g de amostra, transferir 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 21,730 mg de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

**B. Por Titulação.** Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 ml e dissolver em 100 ml de água. Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 10% (V/V), 1 g de iodeto de potássio e 1 ml de amido SI. Titular com iodato de potássio 0,015 M SV. Cada ml de iodato de potássio 0,015 M SV equivale a 19,560 mg de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Iodato de potássio 0,015 M SV

**Preparação -** Dissolver em água 3,210 g de iodato de potássio, previamente dessecado a 110 °C até peso constante, e completar o volume para 1 000 ml com o mesmo solvente.

## 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* (V.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 ultra-som por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução (2)*: preparar solução a 4 mg/ml de captopril padrão 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 C de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som 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 (V.2.14-3), 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 (V.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelhagem*: cesta, 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 (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,0025% (p/V), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância*: não menos que 80% (T) 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 C 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%.

## DOSEAMENTO

A. Por *Titulação*. 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 ultra-som 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. Por *Titulação*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,3 g de captopril e transferir para erlenmeyer de 250 ml. Adicionar 100 ml de água e deixar em ultra-som por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos. Prosseguir conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia de *Captopril*, a partir de "Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 10% (V/V)...".

C. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octadecil-silano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

*Fase móvel*: mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55).

*Solução de dissulfeto de captopril*: preparar solução a 1 mg/ml de dissulfeto de captopril na fase móvel.

*Solução teste*: transferir 3 ml da *solução de dissulfeto de captopril* para balão de 100 ml e completar com a fase móvel.

*Solução teste*: transferir 3 ml da *solução de dissulfeto de captopril* para balão de 100 ml e completar com a 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 ultra-som 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 padrão para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 3 ml da *solução de dissulfeto de captopril* e completar o volume com a fase móvel.

Injetar replicatas de 20 µl da *solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,5 para o captopril e 1 para o dissulfeto de captopril. A resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captopril não deve ser menor 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  $C_{17}H_{15}NO_2S$  nos comprimidos a partir das repostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Difenilcarbazona mercúrica SR**

*Solução A*: Dissolver 0,1 g de difenilcarbazona em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente.

*Solução B*: Dissolver 1 g de cloreto mercúrico em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente.

*Preparação* - Misturar volumes iguais das soluções A e B.

## CARQUEJA

*Baccharis trimerae herbae*

*Baccharis trimera* (Less.) DC. – ASTERACEAE

A droga vegetal consiste de caules alados, dessecados e fragmentados contendo, mínimo, 0,5% de flavonóides totais expressos em quercetina e, no mínimo, 0,3% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 9% de carquejol e 45% de acetato de carquejila.

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

### SINÓNÍMIA CIENTÍFICA

*Molina trimera* Less. e *Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) Baker

### SINÓNÍMIA VULGAR

Carqueja-amarga; carqueja-amargosa.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As partes aéreas apresentam sabor amargo.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Ramos cilíndricos, trialados, de até 1 m de comprimento, áfios 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,

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 àsquelas 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 antinicialmente. 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 engrossadas, que envolvem 3 canais secretores de diferentes tamanhos.

#### DESCRIZAÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie. 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* (V.2.17) (V.2.17-1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como su-

porte, e mistura de tolueno, acetato de etila e metanol (75:25:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, de 10 µl da *solução* (1) e de 3 µl da *solução* (2), recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução* (1): turbolisar 10 g da droga seca moída com 100 ml de mistura de etanol e água (50:50), em recipiente fechado, por 20 minutos. A temperatura não deverá ultrapassar 40 °C. Filtrar o extrato para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente. Evaporar 10 ml dessa solução à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 1 ml de metanol.

*Solução* (2): dissolver 1 mg de 3-*O*-metilquercetina 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 com a *solução* (1), com Rf de aproximadamente 0,30, 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 etanol e polietilenoglicol 400 a 5% (p/V) em etanol. A mancha correspondente a 3-*O*-metilquercetina apresenta coloração alaranjada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 8%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 8%.

#### DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE AMARGOR (IA)

Proceder à verificação a partir da solução referência de brucina. Lavar a boca com água potável e em seguida, com 10 ml da solução mais diluída (1:9.000.000), fazendo bochecho durante 10 segundos, lavando-se a boca em seguida com água potável. Decorridos 10 minutos, proceder da mesma forma que o anterior, até encontrar uma solução de sabor duvidosamente amargo e a seguinte de sabor distintamente amargo. Desta última solução, separar mais duas soluções, reduzindo-se as concentrações cada vez em 10% da anterior, localizando-se assim o limiar da sensação de amargor a limites mais ou menos reduzidos. Passados 10 minutos do ensaio com a solução de referência da brucina, testar as soluções de decocto como descrito acima. O cálculo do IA é feito, segundo a fórmula:

$$IA = \frac{DA}{DP} \times 100\,000$$

Em que

IA = índice de amargor;

DA = maior diluição da amostra que produziu sensação de amargor distinto;

DP = diluição do padrão de brucina no qual foi distinta a sensação de amargor.

**Preparação das diluições por digestão:** pesar 5 g da droga vegetal rasurada e colocar em erlenmeyer. Adicionar 100 ml de água destilada. Levar à ebulição por 15 minutos. Esfriar e filtrar para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Transferir 20 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. A partir dessa solução preparar dez diluições com os seguintes títulos de 1 para 200, 400, 600, 800, 1 000, 2 500, 4 000, 5 000, 10 000 e 50 000.

**Preparação da solução de referência:** em um balão de 1 000 ml, adicionar 0,092 g de brucina cristalizada ( $C_{23}H_{26}O_4N_2 \cdot H_2O$ ), 100 ml de etanol e completar o volume com água. Transferir 10 ml para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com água, obtendo uma diluição de 1:1 000 000. A partir dessa solução preparar nove diluições com títulos de 1 para 1 650 000, 2 050 000, 7 800 000 e 9 750 000. A amostra deve apresentar um IA de cerca de 31,3 para uma diluição de 1 000, comparando-se a brucina, cuja diluição é de 3 200 000.

#### DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir cerca de 0,5 g da droga vegetal pulverizada, para erlenmeyer e adicionar 100 ml de água e ferver por 5 minutos. Adicionar algumas gotas de carbonato de sódio 0,2 M até pH 7,0. Resfriar, filtrar para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Realizar diluições do decocto com água destilada nas proporções de 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 e 100% em tubos de ensaio (16 x 160 mm). Agitar vigorosamente cada tubo por 15 segundos, deixando em repouso durante 15 minutos. Observar em qual tubo ocorrerá um anel de espuma com um mínimo de 1 cm de altura. Calcular o índice conforme a expressão:

$$IE = \frac{p \times 1\,000}{P \times V}$$

Em que:

p = peso da droga, sempre com valor de 1 g;

P = percentual da droga utilizada no preparo do extrato ou teor da planta no extrato em g;

V = volume do extrato no tubo de ensaio com espuma de 1 cm de altura (sem a diluição, ou seja, volume original em ml).

O IE para o decocto deve ser no mínimo de 220.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

##### Carquejol e acetato de carquejila

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio-ar sintético-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 pressão de 80 kpa como gás de arraste; fluxo do gás 1 ml/minuto.

**Solução amostra:** diluir o óleo essencial 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. O carquejol deve apresentar tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1 173 e o acetato de carquejila 1 294. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_2)}{(tr_{n+1} - tr_2)}$$

Em que

n = número de átomos de carbono do alcano de menor massa molecular;

$tr_x$  = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a  $tr_n$  e  $tr_{n+1}$ );

$tr_2$  = tempo de retenção do alcano com "n" carbonos;

$tr_{n+1}$  = tempo de retenção do alcano com "n+1" carbonos.

##### Flavonóides totais

**Solução-mãe:** pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de

fundo redondo de 100 ml. Acrescentar 1 ml de solução aquosa de metenamina SR, 20 ml de acetona e 2 ml de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura em algodão para balão volumétrico de 100 ml. Retornar o resíduo da droga e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona. Aquecer a fervura sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar em algodão para o balão volumétrico de 100 ml. Repetir a operação retornando novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona e aquecer sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar para o mesmo balão volumétrico de 100 ml. Após resfriamento à temperatura ambiente ajustar o volume para 100 ml com acetona. Em funil de separação, tratar 20 ml desta solução com 20 ml de água e extrair com 15 ml de acetato de etila, repetindo-se por três vezes, com porções de 10 ml de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 ml de água, transferindo a seguir a fase de acetato de etila para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila.

*Solução amosta:* transferir 10 ml da *solução-mãe* para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 1 ml do

reagente de cloreto de alumínio SR e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

*Solução branco:* transferir 10 ml da *solução-mãe* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

Medir a absorbância da solução amosta em 425 nm (V. 2.14-3) 30 minutos após o seu preparo, utilizando a *solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais, segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62\,500}{500 \times p \times (100 - Pd)}$$

Em que

A = absorbância medida;

p = peso da droga (g);

Pd = determinação de água (%).

O resultado é fornecido em percentual (p/p) de flavonóides calculados como quercetina ( $C_{15}H_{10}O_7$ ).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Cloreto de alumínio SR

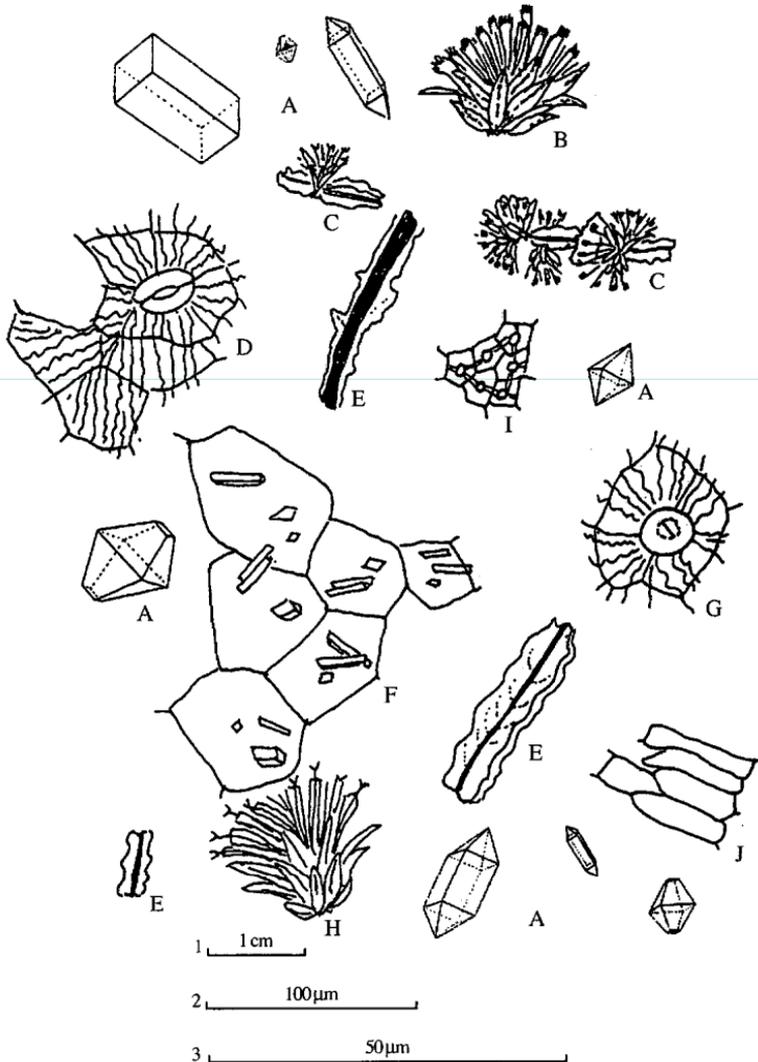
*Preparação* - Dissolver 2 g de cloreto de alumínio em 100 ml de metanol.

### Solução metanólica de ácido acético SR

*Preparação* - Dissolver 5 ml de ácido acético em 100 ml de metanol.

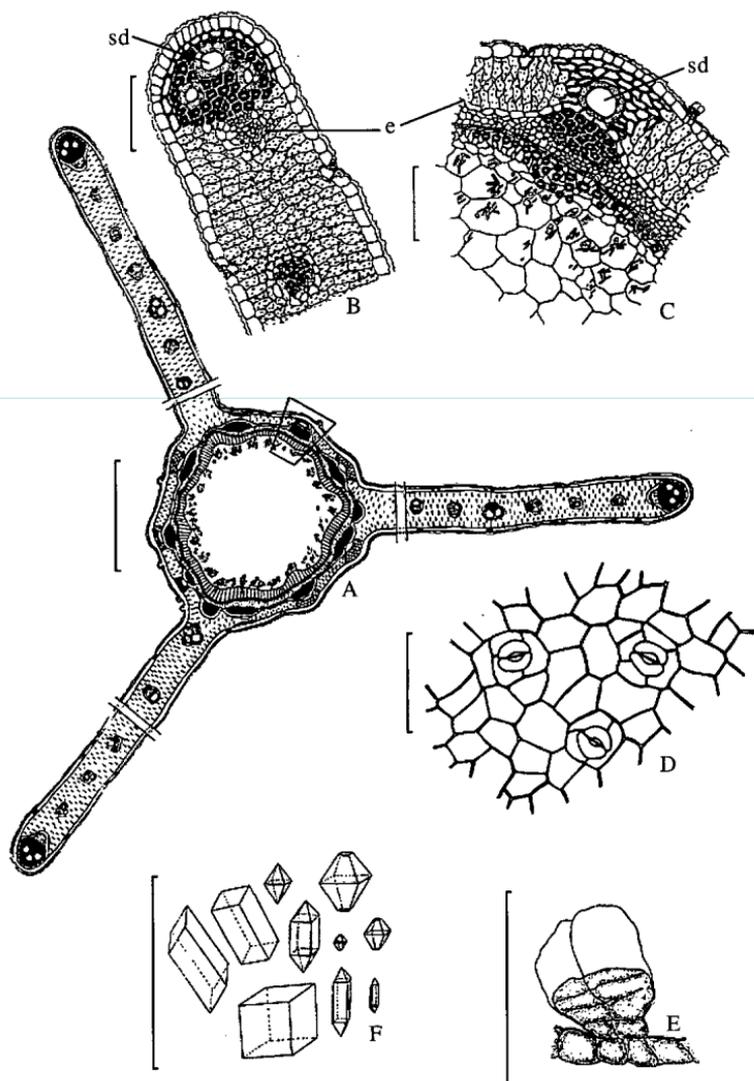
### Metenamina SR

*Preparação* - Dissolver 0,5 g de metenamina em 100 ml de água.



*Baccharis trimera* - Carqueja

Figura 1: *Baccharis trimera* (Less.) DC. A. esquema representativo do caule com três alas, em secção transversal; B. detalhe da margem da ala; e: endoderme; sd: canal esquizógeno; C. detalhe de uma porção do caule em secção transversal, indicado em A; e: endoderme; sd: canal esquizógeno; 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. As régua correspondem: 1 (B, C, D); 2 (A); 3 (E, F).



*Baccharis trimera* - Carqueja

**Figura 2:** Pó de *Baccharis trimera* (Less.) DC. 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 paliádico. As régua correspondem: 1 (B, C, H, E); 2 (D, F, G, I, J); 3 (A).

## CARRAGENINA

0207.01-2

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

**Caracteres físicos.** Pó branco ou amarelado, quase inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água quente (80 °C) e solventes muito polares. Dispersa mais facilmente se misturada primeiramente em etanol, glicerol e xarope.

## Constantes físico-químicas

**Viscosidade (V.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 disper-

sar sob agitação por 15 minutos. Adicionar água até 500 g de peso e aquecer em banho de água quente, 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 revoluções e efetuar leitura na escala. Converter a leitura para centipoise, 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 de água a 80 °C (*solução A*). Após resfriamento a dispersão torna-se mais viscosa e pode formar um gel.

B. A 10 ml da *solução A*, obtida no teste A de *Identificação*, ainda quente, adicionar 4 gotas de solução 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 *solução A*, obtida no teste A de *Identificação*, em 4 partes de água e adicionar 2 a 3 gotas de azul de metileno a 0,05% (p/V) em etanol. Forma-se precipitado fibroso de cor azul.

D. Obter o espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.4) das frações geleificantes e não-geleificantes pelo procedimento descrito a seguir. Dispersar 2 g da amostra em 200 ml de solução de cloreto de potássio 2,5% (p/V) e agitar por 1 hora. Deixar em repouso por 18 horas, agitar novamente por 1 hora e transferir para um tubo de centrifuga. 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 1 000 g por 15 minutos. Remover o líquido sobrenadante límpido, ressuspendendo 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 por 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 por 10 minutos e resfriar até 60 °C. Coagular a mistura, com dois

volumes de etanol 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 1 000 cm<sup>-1</sup> a 1 100 cm<sup>-1</sup>. Os máximos de absorção são de 1 065 cm<sup>-1</sup> e 1 020 cm<sup>-1</sup> para a fração geleificante e não geleificante, respectivamente. Outras bandas de absorção características e suas intensidades relativas à absorvância em 1 050 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>-1</sup>		
		<i>Capa</i>	<i>iota</i>	<i>lambda</i>
1 220 a 1 260	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

**Arsênio** (V.3.2.5). No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Chumbo** (V.3.2.7). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método II). No máximo 0,004% (40 ppm).

**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 por 6 horas. Friccionar freqüentemente as paredes do béquer com bastão de vidro munido de 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 munido de 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 por 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%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Secar sob pressão não excedente a 10 mm Hg a 70 °C, por 18 horas. No máximo 12,5%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 35%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 200 UFC/g.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Ausência de *Salmonella sp* e *Escherichia coli*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticos, preferencialmente em local fresco.

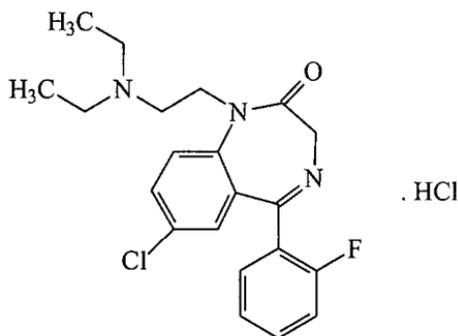
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Excipiente.

CLORIDRATO DE FLURAZEPAM  
*Flurazepani hydrochloridum*



$C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot HCl$

424,34

0595.02-0

7-Cloro-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

absorvância medidos em 240 nm e 284 nm está compreendida entre 2,15 e 2,25.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco e praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de dietilamina e éter etílico (1:9), 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 etanol.

**Solução (2):** solução a 1 mg/ml de cloridrato de flurazepam padrão em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 flurazepam padrão.

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 (V.2.14-3), na faixa de 240 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/V) em mistura de ácido sulfúrico e metanol (1:36), exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de cloridrato de flurazepam padrão. A razão entre os valores de

**D.** Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de dietilamina e éter etílico (3:97), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em mistura de amônia e metanol (2:98).

*Solução (1):* solução a 50 mg/ml da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,1 mg/ml da amostra.

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)* (0,2%).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método II). Determinar em 2 g de amostra. Preparar solução padrão de chumbo na concentração de 0,0002% (2 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**Fluoretos** (V.3.2.12). Determinar em 0,1 g de amostra. No máximo 0,05% (500 ppm).

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g de amostra. Dissolver em 80 ml de ácido acético glacial e adicionar 20 ml de acetato de mercúrio acético SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,220 mg de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O.HCl.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipnótico e sedativo.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Acetato de mercúrio (II)

*Fórmula e massa molecular* - Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> - 318,7

*Descrição* - Cristais brancos.

*Conservação* - Recipientes bem-fechados.

*Armazenagem* - Proteger da luz e do ar.

### Acetato de mercúrio acético SR

*Especificação* - Contém 6 g de acetato de mercúrio (II) em 100 ml de ácido acético glacial.

*Conservação* - Recipientes bem-fechados.

*Armazenagem* - Proteger da luz.

## 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de tolueno, acetona e hidróxido de amônio 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. Pesar do pó o equivalente a 20 mg de cloridrato de flurazepam, adicionar 10 ml de metanol, agitar por 5 minutos e filtrar.

**Solução (2):** solução de cloridrato de flurazepam padrão 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som por 5 minutos. Adicionar 80 ml de metanol e submeter a banho de ultra-som 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 (V.2.14-3), 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 (V.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 na porosidade de 0,45 µm.

Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm (V.2.14-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFN_3.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de flurazepam padrão na concentração de 0,0033% (P/V).

**Tolerância:** não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFN_3.HCl$  se dissolvem em 20 minutos.

## 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 ultra-som por 5 minutos. Adicionar 80 ml de metanol e deixar em ultra-som 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,

30 mg de cloridrato de flurazepam padrão e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver com 80 ml de metanol e deixar em ultra-som 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 (V.2.14-3), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  nos com-

primidos 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.

---

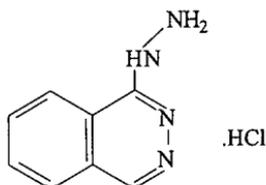
#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Ácido sulfúrico metanólico 0,1 M

*Preparação* - Contém 11,04 g de ácido sulfúrico em metanol a 1 000 ml.

*Informações adicionais* - Preparar 24 horas antes do uso.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA  
*Hydralazini hydrochloridum*



$C_8H_8N_4.HCl$

196,64

0670.02-2

Cloridrato de 1(2*H*)-ftalazinona hidrazona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_8N_4.HCl$ , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 275 °C com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a

0,002% (p/V) preparada em água, exibe máximos de absorção em 240, 260, 305 e 315 nm. Os valores de absorvância 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.** Solubilizar 0,1 g da amostra em 10 ml de água. Adicionar a 5 ml da solução, 5 ml de 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 (V.3.1.1-3).

ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.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*. Injetar 20 µl da *solução teste*. Calcular a porcentagem de cada pico obtido no cromatograma da *solução teste*, excluindo o pico relativo ao cloridrato de hidralazina,

pela fórmula:  $100 Ri/Rt$ , em que  $Ri$  é a resposta de cada pico e  $Rt$  é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o do cloridrato de hidralazina. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. No máximo 1,0% de impurezas totais.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método I). Umedecer o resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas* com 2 ml de ácido clorídrico, evaporar, secar e adicionar 20 ml de água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 110 °C, por 15 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Titulação*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g de amostra, transferir para um 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. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 mm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

**Fase móvel**: dissolver 1,44 g de dodecilsulfato 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 teste**: transferir 25 mg da amostra, exatamente pesados, para balão volumétrico de 50 ml,

dissolver em cerca de 30 ml de ácido acético 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução amostra**: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em ácido acético 0,1 M para 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 mg/ml.

**Solução padrão**: dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de hidralazina padrão em ácido acético 0,1 M para 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 mg/ml.

**Solução de resolução**: preparar solução em ácido acético 0,1 M contendo aproximadamente 0,25 mg de cloridrato de hidralazina padrão e 0,05 mg 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  $\mu$ l da *solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,65 para a ftalazina e 1 para o cloridrato de hidralazina. A resolução entre os picos de ftalazina e de cloridrato de hidralazina não deve ser menor que 4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento**: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$  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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA.

Vasodilatador.

## CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## 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. Combinar 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 (V.2.14-3), 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, corresponde 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 de vapor até 10 ml e deixar esfriar. A 5 ml da solução concentrada adicionar 5 ml de nitrobenzaldeído a 2% (p/V) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm  
*Tempo:* 30 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 260 nm (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 60% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Titulação*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do 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 g de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

**B.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do 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 solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

C. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). 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 ultra-som 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  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.

## CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**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. Combinar 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 (V.2.14-3) 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 nitrobenaldeído 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 (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,4 a 4,4.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *titulação*. 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.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Transferir volume da solução injetável 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). 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. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

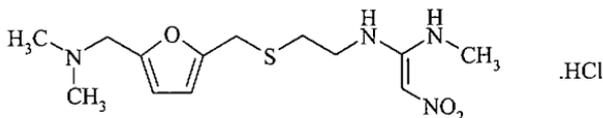
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE RANITIDINA  
Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3.S.HCl$

350,87

1085.02 -6

Cloridrato de *N*-[2-[[[-5-[[dimetilamino]metil]-2-furani]metil]tio]etil]-*N'*-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina

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.

0,001% (p/V) preparada em água, exibe máximos de absorção 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.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a amarelo pálido, inodoro, sensível à umidade. Apresenta polimorfismo.

C. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, ácido acético e em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em cloreto de metileno.

ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar em solução a 1% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono.

Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão** (V.2.2): 133 °C a 134 °C.

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método III). Preparar a solução padrão usando 2 ml da solução padrão de chumbo (10 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 60 °C a vácuo, 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 cloridrato de ranitidina padrão, preparado de maneira idêntica.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 0,75%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

DOSEAMENTO

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a

A. Por *Titulação*. Pesár, exatamente, cerca de 0,28 g da amostra, dissolver em 35 ml de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M equivale a 35,087 mg de  $C_{13}H_{22}N_4O_3.S.HCl$ .

B. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, quantidade da amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de ranitidina e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 40 ml de água, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,00125% (p/V). Preparar solução padrão de cloridrato de ranitidina 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  $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Antiulceroso.

## CLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS

Contém cloridrato de ranitidina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ranitidina ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 (V.3.1.1-3).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,00125% (p/V) em ranitidina ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ ), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 322 nm; coluna de 200 mm a 300 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 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 padrão na fase móvel, de modo a obter solução a 0,12 mg/ml, equivalente a 0,1 mg/ml de ranitidina.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de ranitidina ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ ) nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

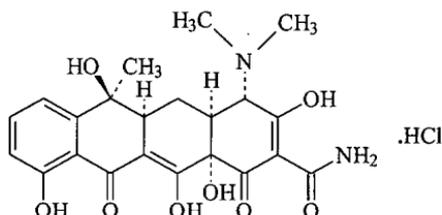
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLORIDRATO DE TETRACICLINA**  
*Tetracyclini hydrochloridum*



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$

480,90

1176.01-3

Cloridrato de [4*S*-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,12 $\alpha$ )]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6-11,12a-octaidro-3,6,10,12,12a-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida

Apresenta potência de, no mínimo, 900  $\mu$ g de cloridrato de tetraciclina por miligrama.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, amarelo, inodoro, levemente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8):  $-235^\circ$  a  $-258^\circ$ , determinado em solução a 1% (p/V) em ácido clorídrico 0,01 *M*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/V),

em hidróxido de sódio 0,25 *M*, exibe máximo de absorção em torno de 380 nm. O valor da absorvância nesse máximo é de 96% a 104% da absorvância obtida com solução padrão, preparada nas mesmas condições. A determinação deve ser feita 6 minutos após a preparação da solução final.

**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.** Adicionar a 2 mg da amostra, 5 ml de ácido sulfúrico. Produz-se coloração violeta avermelhada. A adição de 2,5 ml de água à solução anterior torna a coloração amarela.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 1,8 a 2,8. Determinar em solução a 1% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa, a vácuo, a  $60^\circ C$ , por 3 horas. A pressão não deve exceder 5 mm Hg. No máximo 2%.

**Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito no método B de *Dosea-*

mento. Injetar, separadamente, 20 µl da *solução teste* e da *solução amostra*. Calcular a porcentagem de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina na amostra a partir da fórmula:  $10(C_t/P)/R_a/R_t$ , onde  $C_t$  é a concentração de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina na *solução teste* em mg/ml,  $P$  é a massa, em mg, de cloridrato de tetraciclina utilizada na *solução amostra*,  $R_a$  é a média das áreas dos picos referentes ao cloridrato de 4-epianidrotetraciclina obtido na *solução amostra* e  $R_t$  é a média das áreas dos picos do cloridrato de 4-epianidrotetraciclina obtido na *solução teste*. No máximo 2,0%.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por turbidimetria* (V.5.2.17.2). Considerar o tempo ideal de leitura quando a porcentagem de transmitância do branco inoculado for de  $50 \pm 3\%$ .

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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. Transferir 3 ml das soluções amostra e padrão para balões volumétricos de 100 ml. Completar o volume com hidróxido de sódio 0,25 M. Homogeneizar e deixar em repouso por 6 minutos. Realizar preparação branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 380 nm, utilizando a preparação branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade em mg de cloridrato de tetraciclina na amostra a partir da potência do padrão e das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

*Fase móvel*: mistura de oxalato de amônio 0,1 M, dimetilformamida e fosfato de amônio dibásico 0,2 M (68:27:5). Se necessário, ajustar o pH para 7,6-7,7 com ácido fosfórico M.

*Diluyente*: mistura de oxalato de amônio 0,1 M e dimetilformamida (68:27).

*Solução estoque de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina*: transferir 6,25 mg de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina padrão para balão volumétrico de 50 ml, dissolver em 30 ml de *diluyente*, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução teste*: transferir 2 ml da *solução estoque de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com *diluyente*.

*Solução amostra*: transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml de *diluyente*, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão*: transferir 50 mg de cloridrato de tetraciclina padrão para balão volumétrico de 100 ml, dissolver em 70 ml de *diluyente*, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução de resolução*: transferir 25 mg de cloridrato de tetraciclina padrão para balão volumétrico de 50 ml, dissolver em 30 ml de *diluyente*, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 ml desta solução e 5 ml da *solução estoque de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com *diluyente*.

Injetar replicatas de 20 µl da *solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são de aproximadamente 0,9 para o cloridrato de 4-epianidrotetraciclina e 1 para o cloridrato de tetraciclina. A resolução entre os picos de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina e cloridrato de tetraciclina não deve ser menor que 1,2. 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 em mg de cloridrato de tetraciclina na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e 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  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ .

*Tempo:* 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg)

## 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 (V.2.14-4) do resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa a vácuo, 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 do cloridrato de tetraciclina 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.** 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 à solução anterior torna a coloração amarela.

**D.** O resíduo obtido no teste A de *Identificação* responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 45 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método A de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm (manter uma distância de 5 cm entre a pá e o fundo da cuba)

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm (V.2.14-3), utilizando água para 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 padrão na concentração de 0,0015% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) 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

**pH** (V.2.19). 1,8 a 2,8. Determinar em quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de tetraciclina em 10 ml de água isenta de dióxido de carbono.

**Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µl da *solução teste* e da *solução amostra*. Calcular a porcentagem de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina na amostra a partir da fórmula:  $10(C/P)(R_o/R_s)$ , onde  $C$ , é a concentração de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina na *solução teste* em mg/ml,  $P$  é a massa, em mg, de cloridrato de tetraciclina utilizada na *solução amostra*,  $R_o$  é a média das áreas dos picos referentes ao cloridrato de 4-epianidrotetraciclina obtido na *solução amostra* e  $R_s$  é a média das áreas dos picos do cloridrato de 4-epianidrotetraciclina obtido na *solução teste*. No máximo 2,0%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de tetraciclina para balão volumétrico de 100 ml, utilizando 80 ml de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por turbidimetria* (V.5.2.17.2). Consi-

derar o tempo ideal de leitura quando a porcentagem de transmitância do branco inoculado for de  $50 \pm 3\%$ .

#### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de tetraciclina para balão volumétrico de 100 ml utilizando 80 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar, se necessário. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Proceder conforme descrito no método A de *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de tetraciclina*, a partir de "Transferir 3 ml das soluções amostra e padrão...". Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de tetraciclina*. Preparar a *solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de tetraciclina para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml de *diluyente*. Deixar em ultra-som por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar, se necessário.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  nas cápsulas a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

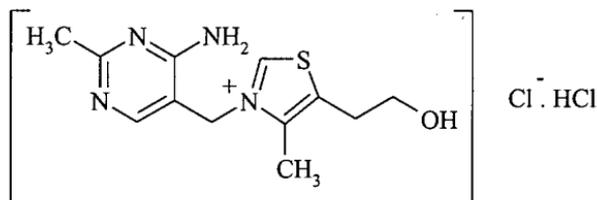
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem-fechados e ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE TIAMINA  
*Thiamini hydrochloridum*



$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$

337,30

1185.02-0

Cloridrato de cloreto 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)-metil]-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazólio

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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, levemente solúvel em etanol, insolúvel em éter etílico e benzeno.

#### Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão (V.2.2).** 248 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de amostra dessecada a 105 °C por 2 horas 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 tiamina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 5 mg da amostra em 4 ml de água destilada, adicionar 2 ml de hidróxido de sódio SR, 1 ml de ferrocianeto de potássio SR e 5 ml de álcool iso-

butílico. 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 em 1 ml de água destilada, 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 num precipitado negro, de sulfeto de chumbo.

**D.** Dissolver 0,1 g em 10 ml de água destilada e dividir em 4 frações. Reagir, separadamente, cada fração, com 0,5 ml das seguintes soluções: a) cloreto de mercúrio SR (forma-se precipitado branco); b) iodo SR (forma-se precipitado vermelho-acastanhado); c) iodeto de potássio-mercúrio SR (forma-se precipitado amarelo-claro); d) trinitrofenol SR (forma-se precipitado amarelo). Recolher este último num filtro, lavar com água destilada 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 (V.3.1.1-3).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 2,7 a 3,4. Determinar na 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*. Utilizar fluxo de 0,75 ml/minuto. Preparar a *solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* dissolver a amostra em fase móvel de modo a obter concentração de 1,0 mg/ml.

*Procedimento:* injetar 10 µl da solução amostra e deixar eluir por tempo não inferior a três vezes o tempo de retenção do pico principal. Medir as áreas dos picos. A soma das áreas dos picos secundários não deve ser superior a 1,0% do total das áreas de todos os picos presentes no cromatograma. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

**Nitrato** (V.3.1). 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** (V.3.2.2). Determinar em 0,5 g. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água** (V.2.20.1). Determinar em 0,4 g da amostra. No máximo 5,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

A. Por *Titulação em meio não aquoso* (V.3.4.5). 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 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 equivale a 16,860 mg de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta de 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com

silica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo de 1 ml/minuto.

*Solução A:* solução a 0,005 M de 1-octanossulfonato de sódio em ácido acético a 1% (V/V).

*Solução B:* mistura de metanol e acetonitrila (3:2).

*Fase móvel:* mistura de *solução A* e *solução B* (60:40).

*Solução de padrão interno:* transferir 2 ml de benzoato de benzila para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de cloridrato de tiamina, completar o volume para balão volumétrico de 100 ml com fase móvel e homogeneizar. Transferir 10 ml desta solução 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 padrão na fase móvel para obter solução com concentração de 1 mg/ml. Transferir 20 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 5 ml da *solução de padrão interno*, completar o volume com fase móvel e homogeneizar, obtendo solução padrão com concentração de 400 µg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 1 500 pratos teóricos/metro. O fator de resolução entre tiamina e benzoato de metila não deve ser menor que 4. 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 amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e 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.

---

## X.II.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### **Alizarina sulfonato de sódio 0,1%**

*Preparação* - Dissolver 0,1 g de alizarina sulfonato de sódio em 100 ml de água.

*Estabilidade* - Preparar para uso imediato.

### **Iodeto de potássio-mercúrio SR (reagente de Mayer)**

*Solução A* - Dissolver 13,5 g de cloreto de mercúrio II em 600 ml de água.

*Solução B* - Dissolver 50 g de iodeto de potássio em 100 ml de água.

*Preparação* - Misturar as soluções A e B e completar o volume para 1 000 ml com água.

### **Cloreto de mercúrio SR**

*Preparação* - Solução a 5,4% (p/V) de cloreto de mercúrio em água.

### **Trinitrofenol SR**

*Preparação* - Dissolver o equivalente a 1 g de trinitrofenol anidro em 100 ml de água quente. Resfriar e filtrar, se necessário.

## CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ . Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de tiamina com 10 ml de hidróxido de sódio 0,5 M e filtrar. A 5 ml do filtrado adicionar 0,5 ml de ferro-cianeto de potássio SR, 5 ml de álcool isobutílico, agitar a mistura vigorosamente por 2 minutos e esperar a separação de duas camadas. A camada alcoólica apresenta fluorescência azul quando observada sob luz ultravioleta. A fluorescência desaparece pela acidificação, reaparecendo com a alcalinização da mistura.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de tiamina com 10 ml de água e filtrar. Tratar separadamente, uma porção de 2 ml do filtrado com iodo SR. Forma-se precipitado vermelho/marrom. À outra porção de 2 ml adicionar cloreto de mercúrio SR. Forma-se precipitado branco.

C. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 com água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (V.2.14-3), 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 da solução cloridrato de tiamina padrão na concentração de 0,001% (p/V) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,15 g 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 (V.3.4.5). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 16,860 mg de  $C_{12}H_{18}C_{12}N_4OS.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

## Cloreto de mercúrio SR

*Preparação* - Solução a 5,4% (p/V) de cloreto de mercúrio II em água.

## COENTRO

### *Coriandri fructus*

*Coriandrum sativum* L. – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos secos, contendo, no mínimo, 0,4% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 60% de linalol.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Os frutos possuem odor aromático, agradável e sabor condimentado.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto é um diaquênio, dividido em dois mericarpos, subglobular e glabro, de aproximadamente 0,2 cm a 0,5 cm de diâmetro, castanho, castanho-amarelado ou castanho-avermelhado; possui no ápice um estilopódio curto com dois estiletos divergentes e restos de cinco sépalas reflexas. Cada um dos mericarpos, usualmente aderidos pelas margens, possui cinco arestas longitudinais primárias, onduladas, alternadas com quatro arestas longitudinais secundárias, mais proeminentes. O fruto, em secção transversal, exhibe na porção dorsal do pericarpo uma banda contínua de esclerênquima lignificado e na face comissural ou ventral dois, raramente mais, canais secretores grandes. O endosperma é oleoso e concavo na face comissural.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o diaquênio mostra-se circular, com 10 arestas primárias onduladas, em cada uma das quais se observa um feixe vascular, e 8 arestas secundárias mais proeminentes. O epicarpo é constituído por uma camada incolor de células epidérmicas de paredes finas e cutícula lisa; cada célula pode conter, ocasionalmente, um, raramente dois, cristais de oxalato de cálcio, prismáticos, pequenos. Em vista frontal, o epicarpo mostra células poligonais e estômatos anisocíticos e/ou anomocíticos, pouco frequentes. O mesocarpo é formado por três zonas distintas. Externamente está representado por algumas camadas de células parenquimáticas grandes, de paredes delgadas, as quais contêm resquícios de canais secretores rudimentares, voltados para a face adaxial. Na região correspondente às are-

tas primárias localizam-se pequenos feixes vasculares com elementos possuindo, predominantemente, espessamento do tipo helicoidal. Do lado comissural são visíveis dois grandes canais secretores de forma elíptica, cujo epitélio é constituído de células pequenas, de coloração castanha. A porção mediana é formada por uma zona ampla e contínua de fibras fusiformes, sinuosas, de paredes espessas, pontoadas, e lume estreito, formando camadas entrelaçadas que se orientam externamente longitudinal e internamente de forma tangencial, formando um ângulo reto entre si. Abaixo da zona das fibras fusiformes ocorrem 2 ou 3 camadas de esclereídes grandes, poligonais ou retangulares, alargados tangencialmente, de paredes espessas, com numerosas pontuações bem evidentes, de coloração amarela, frequentemente aderidos ao endocarpo. Este é formado por uma ou duas camadas de células de paredes finas, lignificadas, alongadas em vista frontal, com aspecto aparquetado. A semente, de forma reniforme, está coberta por um tegumento formado por uma camada de células marrons, de paredes grossas, exceto sobre a superfície comissural. O endosperma é constituído por células parenquimatosas, poligonais, de paredes espessas, contendo óleo incolor ou levemente amarelado, grãos de aleurona e pequenas rosetas de oxalato de cálcio (drusas), de 3 µm a 10 µm de diâmetro.

#### CARACTERES MICROSCÓPICOS DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: cor castanho-amarelada; fragmentos do endosperma e do pericarpo; fibras fusiformes de paredes lignificadas espessas; esclereídes agrupados; poucos fragmentos acastanhados do canal secretor; numerosos cristais de oxalato de cálcio, a maioria em rosetas agregadas; numerosas gotas de óleo; fragmentos do epicarpo com células poligonais; elementos de vaso do tipo helicoidal e parênquima do xilema.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça

de sílica-gel G, com espessura de 0,25 mm como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, de 10 µl da *solução (1)* e *solução (2)*, preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: agitar 0,5 g da droga fragmentada com 10 ml de hexano, por cerca de 15 minutos. Filtrar e concentrar o filtrado à secura em banho-maria, à temperatura não superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 ml de hexano.

*Solução (2)*: dissolver 2 µl de linalol em 1 ml de hexano.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com vanilina sulfúrica SR e colocar em estufa entre 100 °C e 110 °C, durante 5 minutos. O cromatograma obtido com a *solução (1)* apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução (2)* (Rf aproximadamente 0,40). A mancha correspondente ao linalol apresenta coloração azul.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 5%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 8%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Fragmentar o fruto de coentro a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 20 g da droga seca. Destilar por 4 horas.

##### Linalol

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.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 à pressão de 80 kpa como gás de arraste; fluxo do gás 1 ml/minuto.

*Solução amostra*: diluir o óleo essencial 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. O linalol deve apresentar tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1 091. As concentrações relativas são obtida 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 massa 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.

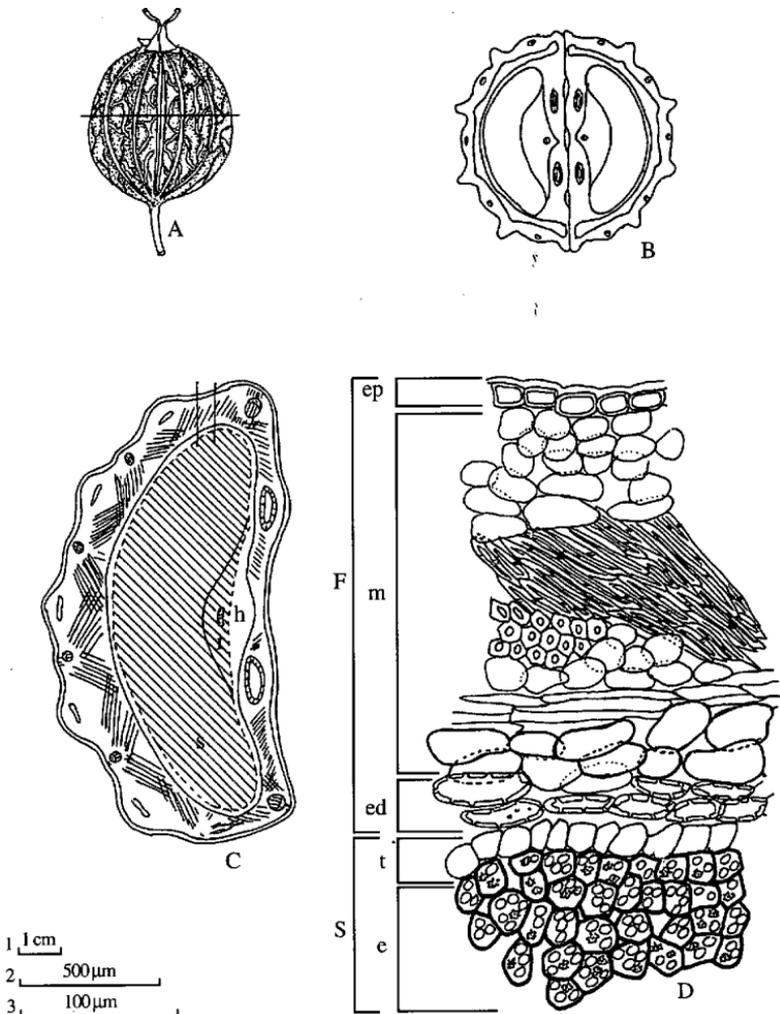
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

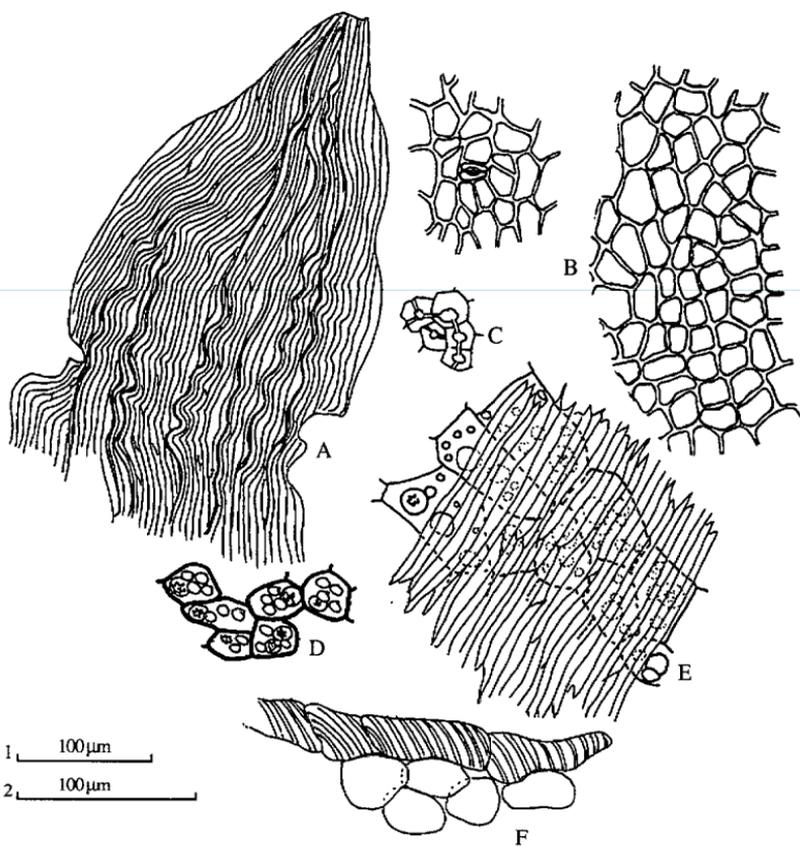
### Vanilina sulfúrica SR

*Preparação* - Dissolver 1 g de vanilina em 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico, completar o volume para 100 ml com metanol.



*Coriandrum sativum* - Coentro

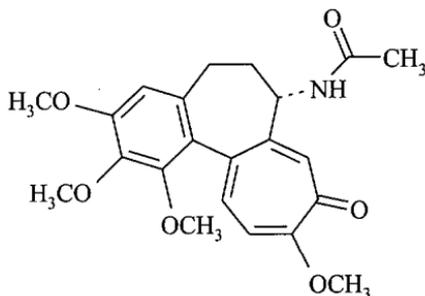
**Figura 1:** *Coriandrum sativum* L. - A. aspecto geral do fruto; B. seção transversal do diafragma, segundo indicado em A; C. esquema de um mericarpo; h: oco; r: rafe; s: semente; D. detalhe de seção transversal em um mericarpo, segundo indicado em C; F: pericarpo, ep: epicarpo, m: mesocarpo, ed: endocarpo; S: semente, t: tegumento, e: endosperma. As réguas correspondem: 1 a A e B; 2 a C; 3 a D.



*Coriandrum sativum* - Coentro

**Figura 2:** Pó de *Coriandrum sativum* L. - A. vista frontal das fibras do mesocarpo; B. epicarpo em vista frontal; C. detalhe das fibras do mesocarpo em secção transversal; D. detalhe do endosperma com gotas de óleo e cristais do tipo drusa; E. detalhe do endocarpo e endosperma em vista frontal; F. detalhe do xilema com elementos de vaso de espessamento helicoidal e parênquima subjacente. As régua correspondem: 1 a B; 2 a A, C, D, E e F.

**COLCHICINA**  
*Colchicinum*



$C_{22}H_{25}NO_6$

399,44

0432.01-7

(S)-N-(5,6,7,9-Tetraidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzo[a]heptalen-7-il)-acetamida

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{22}H_{25}NO_6$ , em relação à substância anidra.

mas intensidades relativas daqueles observados no espectro de colchicina padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó amorfo ou cristalino amarelo-pálido, inodoro.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em éter de petróleo.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 padrão.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 142 °C a 150 °C (pó); 157 °C (cristal).

**Poder rotatório específico** (V.2.8): -240° a -250°, determinado em solução a 1% (p/V) em etanol, em relação à substância anidra.

**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 cor amarelo-limão. 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.

**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 (V.2.14-4) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mes-

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cor de líquidos** (V.2.12). A solução a 0,5% (p/V) em água é límpida, não apresentando coloração mais intensa 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 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 SV é necessário para a viragem do indicador para azul.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia concentrada, cloreto de etileno 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** (V.2.20.1). Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Dissolver 0,25 g de amostra dissolvida em uma mistura de 10 ml de anidrido acético e 20 ml de tolueno. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de

ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 39,940 mg de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de fosfato de potássio monobásico 0,5 M, água e metanol (4,5:45:53). Ajustar o pH para 5,5 ± 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 padrão em mistura de metanol e água (1:1). Preparar imediatamente antes de usar.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 4.500 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 dos picos. Calcular o teor de C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> 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.

#### 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO

*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, combinar volumes iguais de soluções filtradas e proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia de *Colchicina*.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{25}NO_6$  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.

## CRAVO-DA-ÍNDIA

### *Caryophylli flos*

*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry - MYRTACEAE

A droga vegetal é constituída pelos botões florais dessecados. Contém, no mínimo, 15% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 75% de eugenol.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Caryophyllus aromaticus* L.; *Eugenia aromatica* (L.) Baill.; *Eugenia caryophyllata* Thunb.; *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & Harrison; *Jambosa caryophyllus* (Spreng.) Niedz.; *Myrtus caryophyllus* (Spreng.) Bullock & Harrison

#### SINONÍMIA VULGAR

Cravinho, cravo-aromático.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Os botões florais possuem odor forte, aromático, condimentado e sabor aromático, ardente e característico de eugenol. Os botões florais dessecados exsudam óleo ao serem pressionados.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O botão floral tem coloração castanho-negra ou castanho-avermelhada, 1,0 cm a 2,1 cm de comprimento e 0,2 cm a 0,4 cm de largura; apresenta na sua porção inferior um hipanto subcilíndrico, de quatro lados um tanto achatados, o qual contém na região superior um ovário ínfero, com dois lóculos, contendo vários rudimentos seminiais aderidos à placenta axilar. Na porção superior do hipanto existe um cálice epígino, com quatro sépalas divergentes, pontiagudas, espessas, com cerca de 0,3 cm de comprimento, as quais circundam uma região globosa, localizada na porção superior do botão, formada por quatro pétalas, imbricadas, membranosas, de coloração mais clara, dispostas em forma de domo, sob o qual se encontram numerosos estames recurvados para dentro, inseridos em um disco nectarífero, côncavo, circundando um único estilete ereto e subulado, de cerca de 0,3 cm de comprimento. O hipanto, quando pressionado com a unha, deve exsudar gotas de óleo.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A epiderme do hipanto, em vista frontal, mostra células poligonais, pequenas, de paredes espessadas, retas a ligeiramente curvas e estômatos anomocíticos, grandes, quase circulares, de 30 µm a 35 µm de diâmetro, bastante numerosos. O tecido subjacente apresenta glândulas esquizolisígenas, ovóides, muito grandes, dispostas em duas séries e, ocasionalmente, agrupamentos de cristais de oxalato de cálcio, do tipo drusas ou cristais prismáticos. Em secção transversal, na porção mediana do ovário, abaixo dos lóculos, observam-se células epidérmicas tubulosas, recobertas por uma cutícula espessa e lisa, com estômatos levemente elevados em relação às demais células deste tecido, com câmara subestomática bem definida. Internamente, ocorre um parênquima muito desenvolvido, com zonas distintas. A zona externa, de coloração castanho-amarelada, apresenta glândulas esquizolisígenas, ovóides, grandes, com um eixo radial longo, medindo até 200 µm de comprimento. Estas glândulas estão bastante próximas umas das outras, dispostas em duas ou três fileiras, acompanhadas de agrupamentos de células contendo drusas. A zona média é formada por células parenquimáticas, com paredes desigualmente espessadas, de aspecto colenquimático, com um anel de feixes vasculares bicollaterais, arredondados, envolvidos por anel incompleto de fibras. Fibras ocasionais podem ser encontradas isoladas ou em grupos de duas ou três células de paredes fortemente espessadas e o lume pode estar preenchido por um conteúdo castanho. Há também fibras associadas aos elementos de vaso e às células parenquimáticas. O xilema é composto por três a cinco elementos de vaso com espessamento helicoidal. Circundando os feixes, observam-se células parenquimáticas, contendo cristais prismáticos de tamanho variável, agrupados ou isolados. Abaixo dos feixes vasculares, observa-se uma zona formada por um tecido parenquimático frouxo (aerênquima), limitada internamente por uma aparente endoderme. Sob a mesma, existe um anel com cerca de 17 feixes vasculares bicollaterais, menores do que os da zona média. Estes feixes apresentam floema interno e externo e são circundados por algumas fibras. O centro do hipanto é ocupado por um parênquima de preenchimento, com células

contendo drusas. O cálice e a corola também apresentam células com drusas e grande número de glândulas esquizolisígenas. A epiderme das sépalas apresenta estômatos e a das pétalas não. As células epidérmicas da pétala, em vista frontal, são poligonais, com paredes retas a curvas, maiores do que as do hipanto. O filete, em vista frontal, mostra cutícula estriada e células epidérmicas alongadas longitudinalmente, com paredes levemente sinuosas, um tanto finas. O filete, em secção transversal, apresenta um cordão vascular central, contendo elementos traqueais, pequenos, com espessamento helicoidal ou anelado, distribuídos em um tecido parenquimático de paredes finas, o qual apresenta numerosas células contendo drusas próximas ao cordão vascular. Ocorrem, ocasionalmente, glândulas esquizolisígenas neste parênquima. A antera, em secção transversal, apresenta uma camada fibrosa de células epidérmicas alongadas tangencialmente, com espessamento lignificado sobre as paredes laterais. No ápice do conectivo ocorre uma glândula esquizolisígena. Os grãos de pólen são pequenos, de 15 µm a 20 µm de diâmetro, biconvexos, com um contorno arredondado a triangular, com exina lisa. O estigma e o estilete mostram características similares àquelas descritas para o filete. Amido ausente. Os esclereídes ocasionais do hipanto são ovais a subretangulares, com paredes estriadas e fortemente espessadas, com numerosas pontuações simples ou ramificadas; o lume é frequentemente preenchido com conteúdo castanho.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração castanho-negra a castanho-avermelhada; fragmentos do parênquima do hipanto com glândulas esquizolisígenas; epiderme do hipanto em vista frontal, com estômatos anomocíticos grandes e glândulas subjacentes; parênquima do hipanto com drusas; fragmentos de aerenquima do hipanto; porção do hipanto, em secção transversal, com cutícula espessa e epiderme e parênquima subjacentes com glândulas; esclereídes do hipanto; camada fibrosa da antera em vista frontal; células epidérmicas do filete em vista frontal; filetes com cordão vascular central e células parenquimáticas com drusas; grãos de pólen; fibras pontiagudas com espessas paredes, associadas a células parenquimáticas; células epidérmicas da corola maiores do que aquelas do hipanto.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel

GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, 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 mecanicamente 0,5 g da droga fragmentada com 10 ml de diclorometano. Filtrar. Evaporar 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 essencial em xilol, obtido em *Determinação de óleos essenciais*, em 1 ml de tolueno.

**Solução (3):** diluir 2 ml de eugenol em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,50, corresponde em posição e intensidade àquelas obtidas com as *soluções (2) e (3)*. Em seguida, nebulizar a placa com solução de vanilina sulfúrica SR e colocar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao eugenol apresenta coloração castanho-alaranjada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (V.4.2.2).** No máximo 4% de pedúnculos, pecíolos e frutos. No máximo 2% de botões florais alterados. No máximo 0,5% de outros elementos estranhos. É permitida a presença de 1% do peso seco de pedicelos da inflorescência.

**Água (V.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (V.4.2.4).** No máximo 7%.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação e 2,5 ml de xilol. Reduzir os botões florais dessecados a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 2,5 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

##### Eugenol

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de

detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio-ar sintético-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 à pressão de 80 kpa como gás de arraste; fluxo do gás 1 ml/ minuto.

*Solução amostra:* diluir o óleo essencial 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. O eugenol apresenta tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1.360. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

Em que:

n = número de átomos de carbono do alcano de menor massa 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.

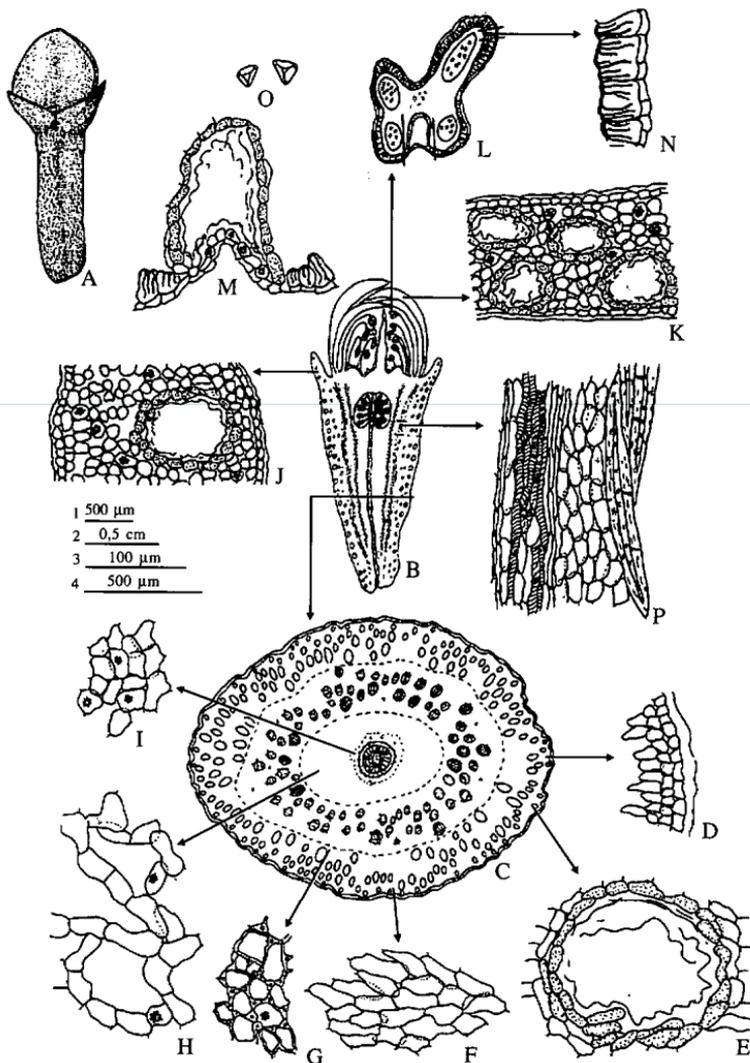
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

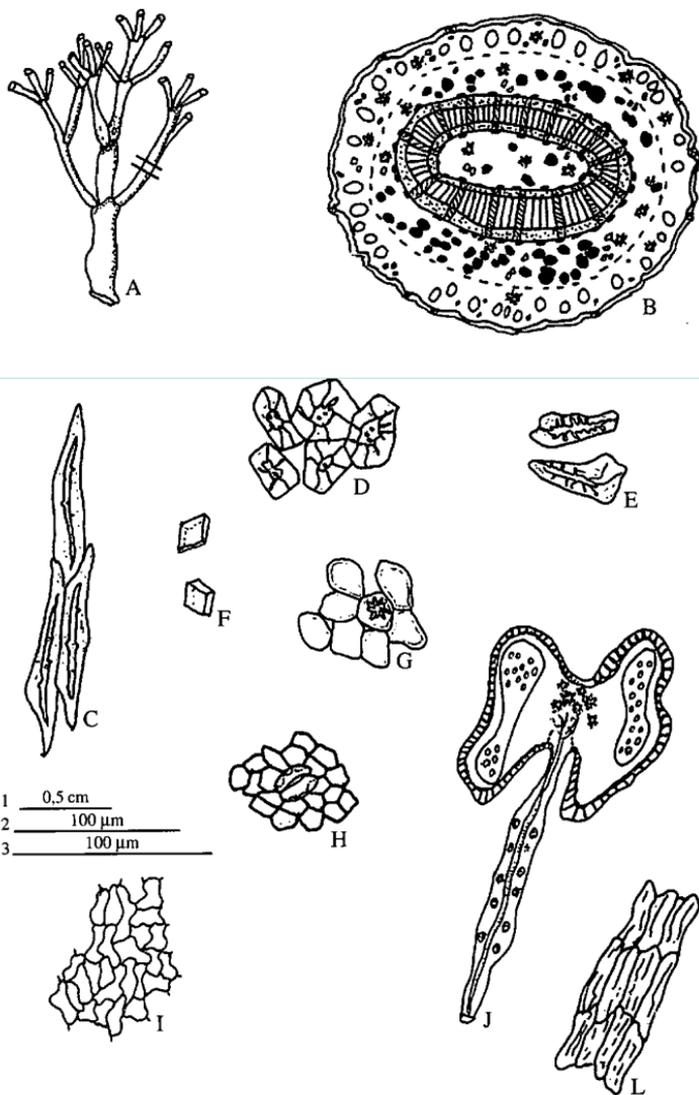
### Vanilina sulfúrica SR

*Preparação* - Dissolver 1 g de vanilina em 100 ml de metanol. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico.



*Syzygium aromaticum* - Cravo-da-Índia

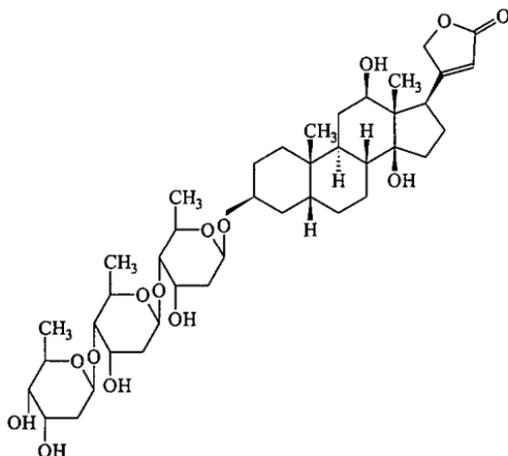
**Figura 1:** *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry – A. exomorfologia do botão floral em vista lateral; B. botão floral em secção longitudinal ao longo da porção mediana; C – O: secção transversal do botão floral; C. hipanto, abaixo da região do ovário; D. porção de epiderme e parênquima cortical; E. glândula esquizolisígena; F. parênquima com células alongadas radialmente; G. colênquima; H. aerênquima; I. parênquima; J. porção da sépala mostrando glândula esquizolisígena; K. porção da pétala; L. antera; M. detalhe da glândula esquizolisígena do conectivo da antera; N. detalhe da camada fibrosa da antera; O. grãos de pólen; P. feixe vascular em secção longitudinal. Escalas e correspondências: 1 (B), 2 (A), 3 (D-K, M-P) e 4 (L).



*Syzygium aromaticum* - Cravo-da-Índia

Figura 2: *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry – A. pedúnculo e pedicelos da inflorescência; B. secção transversal do pedúnculo como assinalado em A; C. fibras em secção longitudinal; D. fibras em secção transversal; E. esclereídes; F. cristais isolados; G. parênquima contendo drusas; H. epiderme do hipanto em vista frontal mostrando estômato; I. epiderme da pétala em vista frontal; J. estame em secção longitudinal; L. vista frontal da epiderme do filete mostrando cutícula estriada. Escalas e correspondências: 1 (A), 2 (C-I e L), 3 (B e J).

**DIGOXINA**  
*Digoxinum*



$C_{41}H_{64}O_{14}$

780,95

0420.01-8

(3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,12 $\beta$ )-3-[(*O*-2,6-Didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didesoxi- $\beta$ -D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-diidroxicard-20(22)-enólídeo

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{41}H_{64}O_{14}$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó ou cristais brancos ou quase brancos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em mistura de clorofórmio e éter etílico, mistura de etanol e água e em piridina, praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, acetato de etila e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (V.2.2):** 230 °C a 265 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** +10,0° a +13,0°, em relação à substância dessecada. Determinar na solução a 2% (p/V) em piridina anidra.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada em estufa a vácuo 105 °C por 1 hora, 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 digoxina padrão, 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.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida no método B de *Doseamento*, corresponde àquela do pico principal da solução padrão.

**D.** Dissolver aproximadamente 0,5 mg de amostra em 0,2 ml de etanol 60% (V/V). Adicionar 0,1 ml

de ácido dinitrobenzóico a 2% (p/V) em etanol e 0,1 ml de hidróxido de sódio SR. Desenvolve-se coloração violeta.

E. Dissolver aproximadamente 0,5 mg de amostra em 1 ml de ácido acético glacial, aquecer suavemente, esperar esfriar e adicionar 0,05 ml de solução de cloreto férrico SR. Adicionar 1 ml de ácido sulfúrico, evitando misturar as duas fases. Desenvolve-se um marrom na interface, que deve mudar para verde. Logo após, a fase superior deve mudar para azul.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 0,5% (p/V) em mistura de metanol e diclorometano (1:1) é límpida e incolor.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel de fase reversa ligada a octadecilsilano, como suporte, e mistura de metanol e água (7:3), 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 mistura de clorofórmio e metanol (2:1).

**Solução (2):** solução a 10 mg/ml de digoxina padrão em mistura de clorofórmio e metanol (2:1).

**Solução (3):** solução a 0,3 mg/ml de gitoxina padrão em mistura de clorofórmio e metanol (2:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido tricloroacético e cloramina T SR. Aquecer em estufa a 110 °C por 10 minutos e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da solução (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a solução (3) (3,0%).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 0,5 g de amostra, em estufa a vácuo a 105 °C por 1 hora. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar na amostra submetida ao teste de *Perda por dessecação*. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 40 mg de amostra e dissolver em etanol. Aquecer se necessário e completar o volume para 50 ml com o mesmo

solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol até concentração de 0,004% (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, por 30 minutos, ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções amostra e padrão resultantes, em 495 nm, utilizando mistura de 5 ml de etanol e 3 ml de solução de picrato de sódio alcalino SR para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 218 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,2 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da fase móvel de 2,0 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de água e acetoneitrila (70:30)

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 20 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 35 ml de mistura de etanol e água (1:1) e deixar em ultra-som por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 40 µg/ml.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 20 mg de digoxina padrão e transferir para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 35 ml de mistura de etanol e água (1:1) e deixar em ultra-som por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 40 µg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 4 800 pratos teóricos/metro. O fator de cauda do pico de digoxina não deve ser maior 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 o teor de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  na amostra 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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Glicosídeo cardiotônico.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Ácido tricloroacético e cloramina T SR**

*Solução A:* Cloramina T a 3% (V/V).

*Solução B:* Mistura de ácido tricloroacético e etanol absoluto (1:4).

*Preparação:* Misturar 10 ml da *solução A* com 40 ml da *solução B*.

**Picrato de sódio alcalino SR**

*Preparação:* Misturar 20 ml de solução de ácido pícrico 1% (p/V) com 10 ml de solução de hidróxido de sódio 5% (p/V) e diluir para 100 ml com água. Usar a solução após 2 dias da preparação.

## 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 centrifuga 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 padrão 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 àquela do pico principal da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente. Homogeneizar e fil-

trar. Prosseguir conforme descrito no método B de *Doseamento*. Preparar *solução padrão* na mesma concentração da *solução amostra*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,1 M; 500 ml  
*Aparelhagem*: cesta, 120 rpm  
*Tempo*: 60 minutos

*Solução padrão*: transferir, o equivalente a 25 mg de digoxina padrão para balão volumétrico de 500 ml e dissolver com pequena quantidade de etanol. Completar o volume com etanol 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 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  $\mu$ m e descartar os primeiros 10 ml. Transferir, para frascos individuais com tampa, em duplicata, 1 ml da solução teste, 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 0,2% (p/V) de ácido ascórbico-L em metanol, 5 ml de ácido clorídrico e 1 ml de solução de peróxido de hidrogênio em metanol. 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% da quantidade declarada de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  se dissolver em 60 minutos. Se existir a necessidade de realização do estágio 2 (E 2-V.1.5-4) o critério de aceitação da média de 12 unidades é igual ou maior do que T e nenhuma unidade apresenta resultados inferiores a T -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.

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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-água (1:1) e deixar em ultra-som por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar, de modo a obter solução a 40 µl/ml.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

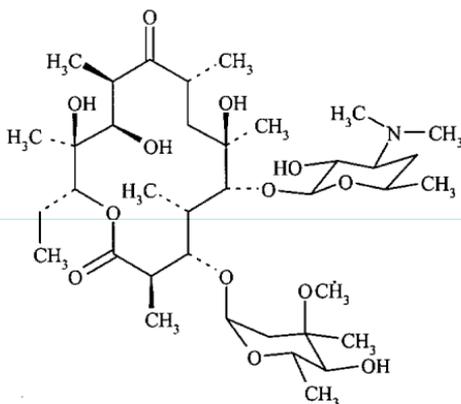
### Reagente de xantidrol

*Preparação* - Dissolver 0,125 g de xantidrol em 100 ml de ácido acético glacial. Adicionar 1 ml de ácido clorídrico antes de usar.

### Solução de peróxido de hidrogênio em metanol

*Preparação* - No dia do uso, diluir 2 ml de peróxido de hidrogênio 30%, com 100 ml de metanol e armazenar na geladeira. Anteriormente ao uso, diluir 2 ml dessa solução com 100 ml de metanol.

**ERITROMICINA**  
*Erythromycinum*

C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>

733,94

0473.01-4

[3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*R*, 9*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*]-4-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ribo-hexapiranosil)oxi]-14-etil-7, 12, 13-triidroxi-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexametil-6-[[3, 4, 6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -*D*-xilo-hexapiranosil]oxi]oxacilotetradecano-2,10-diona

Eritromicina é uma mistura de três substâncias (A, B e C) produzidas por *Streptomyces erythreus*. A soma do conteúdo de eritromicina A, B e C é de, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 100,5%, em relação à substância anidra.

*Poder rotatório específico* (V.2.8): -71° a -78° em relação à substância anidra. Determinar na solução a 2% (p/V) em etanol absoluto após repouso por 30 minutos.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelo, inodoro e de sabor amargo.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, clorofórmio e éter etílico. A solubilidade em água decresce à medida que a temperatura aumenta.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 135 °C a 140 °C.

*Ponto de fusão* (V.2.2): 135 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de solução clorofórmica a 5% (p/V) da amostra previamente dessecada a 60 °C sob pressão reduzida, por 3 horas, determinada em cela de 0,1 mm, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de eritromicina padrão, preparado de maneira idêntica, exceto na região entre 1980 cm<sup>-1</sup> e 2050 cm<sup>-1</sup>.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 2-propanol, acetato de etila e acetato de amônio 15% (p/V) com pH ajustado

para 9,6 com amônia (4:9:8), 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 eritromicina A padrão em metanol.

**Solução (3):** solução a 2 mg/ml de espiramicina padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR e aquecer a 110 °C por 5 minutos. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)* e é diferente em posição e cor àquela obtida com a *solução (3)*.

**C.** A 5 mg de amostra adicionar 5 ml de uma solução de xantidrol a 0,02% (p/V) em mistura de ácido clorídrico e ácido acético glacial (1:99). Deixar em banho-maria. Desenvolve-se coloração vermelha.

**D.** Dissolver 10 mg de amostra em 5 ml de ácido clorídrico. Deixar em repouso por 20 minutos. Desenvolve-se coloração amarela.

**E.** A 5 mg de amostra adicionar 2 ml de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração vermelho-acastanhada.

**F.** Dissolver 2 mg de amostra em 2 ml de acetona. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico. Desenvolve-se coloração alaranjada, que passa para vermelho e depois púrpura intenso. Adicionar 2 ml de clorofórmio e agitar. Desenvolve-se coloração púrpura na camada clorofórmica.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (V.2.19).** 8,0 a 10,5. Determinar na solução a 0,07% (p/V) em água livre de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*, utilizando os cromatogramas obtidos com a *solução amostra* e a *solução padrão diluída*. Calcular a porcentagem de qualquer substância individual observada, além de eritromicina A, eritromicina B, eritromicina C e eritromicina A éter enólico, na tomada de amostra pela expressão:  $25(C_d P/M)(r_e/r_{pd})$ , em que  $C_d$  é a concentração em mg/ml de eritromicina na *solução padrão diluída*, P é a porcentagem designada de eritromicina A no padrão, M

é a massa em mg de eritromicina usada na solução amostra e  $r_e$  é a resposta do pico referente a qualquer substância relacionada individual, além da eritromicina A, eritromicina B, eritromicina C ou eritromicina A éter enólico, observada no cromatograma obtido com a solução amostra, e  $r_{pd}$  é a resposta do pico referente a eritromicina A no cromatograma obtido com a *solução padrão diluída*. Não mais que 3,0% de qualquer substância relacionada individual é encontrada. Calcular a porcentagem de eritromicina A enol éter na tomada de amostra pela expressão:  $(25/11)(C_d P/M)(r_e/r_{pd})$ , em que 11 é o fator de resposta referente a eritromicina A éter enólico em relação à eritromicina A,  $r_e$  é a resposta do pico referente à eritromicina A éter enólico, observado no cromatograma obtido com a *solução amostra*. Não mais que 3,0% de eritromicina A enol éter é encontrada. A porcentagem de eritromicina B encontrada no doseamento não deve ser maior do que 12,0%, e a porcentagem de eritromicina C obtida no doseamento não deve ser maior do que 5,0%.

**Água (V.2.20.1).** Utilizar 20 ml de metanol contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo 10%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatografo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com copolímero rígido esférico de estireno-divinilbenzeno (5 µm a 10 µm), mantida a 70 °C; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 1,75 g de fosfato de potássio dibásico em 50 ml de água, ajustar o pH para 9,0 com solução de ácido fosfórico 10% ou hidróxido de sódio 0,2 M. Adicionar 400 ml de água, 165 ml de álcool butílico terciário e 30 ml de acetonitrila. Diluir em água até 1 000 ml e misturar.

**Diluyente:** mistura de tampão fosfato pH 7,0 e metanol (15:1).

**Tampão pH 3,5:** ajustar 20 ml de tampão fosfato pH 7,0 com ácido fosfórico até pH 3,5.

**Solução amostra:** transferir 0,1 g de eritromicina amostra para balão volumétrico de 25 ml. Adicionar 5 ml de metanol e agitar até dissolver. Completar o volume com *diluyente* e misturar.

**Solução padrão:** transferir 0,1 g de eritromicina padrão para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 5 ml de metanol, agitar até dissolver, completar o volume com *diluyente* e misturar.

**Solução padrão diluída:** transferir 3 ml da *solução padrão* para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com *diluyente* e homogeneizar, de modo a obter solução a 0,12 mg/ml.

**Solução padrão de eritromicina B e C:** transferir 5 mg de cada padrão de eritromicina B e C para balão volumétrico de 25 ml. Adicionar 5 ml de metanol, agitar até dissolver e completar o volume com *diluyente*.

**Solução de resolução:** transferir 2 mg da impureza *N*-desmetileritromicina A para balão volumétrico de 10 ml. Adicionar 0,4 ml da *solução padrão*, completar o volume com *solução padrão de eritromicina B e C* e homogeneizar.

**Solução de eritromicina A éter enólico:** dissolver 10 mg de eritromicina padrão em 2 ml de metanol. Adicionar 10 ml de tampão pH 3,5 e homogeneizar. Deixar em repouso por 30 minutos.

Os tempos de retenção relativos são 0,45 para a impureza *N*-desmetileritromicina A, 0,5 para eritromicina C, 1,0 para eritromicina A e 1,8 para eritromicina B. A resolução entre a impureza *N*-desmetileritromicina A e a eritromicina C não deve ser menor que 0,8 e entre a impureza *N*-desmetileritromicina A e a eritromicina A não deve ser menor que 5,5. O tempo de retenção da eritromicina éter enólico em relação a eritromicina A é 4,3. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 100 µl da solução padrão, solução padrão diluída, solução padrão de eritromicina B e C e solução amostra. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a porcentagem de eritromicina A, na tomada de amostra pela expressão:  $25 (C_A P/M) (r_{aa}/r_p)$ , em que  $C_A$  é a concentração em mg/ml de eritromicina na solução padrão,  $P$  é a porcentagem designada de eritromicina A na eritromicina padrão,  $M$  é a quantidade, em mg, de eritromicina usada na preparação da solução amostra e  $r_{aa}$  e  $r_p$  são as respostas dos picos obtidos com as soluções amostra e padrão, respectivamente. Calcular a porcentagem de eritromicina B e eritromicina C na tomada de amostra pela expressão:  $25 (C_{ai} P/W) (r_{ai}/r_{pi})$ , em que  $C_{ai}$  é a concentração em mg/ml de padrão de eritromicina na solução padrão de eritromicina B e C,  $P$  é a porcentagem designada de eritromicina B ou eritromicina C na eritromicina padrão,  $M$  é a quantidade, em mg, de eritromicina usada na preparação da solução amostra e  $r_{ai}$  e  $r_{pi}$  são as respostas dos picos obtidos com as soluções amostra e a solução padrão de eritromicina B e C, respectivamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## ESPINHEIRA-SANTA

*Mayteni folium*

*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek –  
CELASTRACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 2% de taninos totais. Os taninos totais são constituídos de, no mínimo, 5% de fração tanante e, no mínimo, 4% de fração não tanante.

### SINONÍMIA VULGAR

Cancerosa, cancerosa, cancrosa, espinheira-divina.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As folhas secas são inodoras e com sabor suave, levemente adstringente.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Ramos jovens, quando presentes, glabros, angulosos, com estrias longitudinais. Pecíolo de 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento; pequenas estípulas presentes. Folhas simples, inteiras, de forma ovalado-oblonga à elíptica ou elíptica-lanceolada, alternas, coriáceas a subcoriáceas, glabras, penínervas, marginadas, com venação pinada, craspedódroma mista (com algumas das nervuras secundárias terminando na margem e outras podendo ramificar-se próximo à margem ou, ainda, podem unir-se à outra nervura secundária superadjacente), com curso reto até 2/3 ou 4/5 da metade da largura da lâmina, podendo formar ângulo de divergência largo. As nervuras de menor ordem são reticuladas do tipo randômico. Nervuras proeminentes e muito visíveis na face abaxial. Lâmina de 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15 cm) de comprimento e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura. Base e ápice agudos a obtusos e ápice mucronado ou aristado, bordo inteiro com um espinho apical ou com dentes laterais agudos em número de um ou vários (geralmente de dois a sete), dispostos mais freqüentemente na metade apical de um ou de ambos semilimbos. Bordo da lâmina espessado, amarelado quando seco. A lâmina é glabra e de coloração verde-acinzentada, sendo a face abaxial mais clara do que a adaxial.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha é hipostomática. Em vista frontal, é possível observar que a epiderme voltada para a face

adaxial apresenta-se recoberta por uma cutícula espessa com ornamentação estriada e papilosa, com visíveis campos de pontoações primários. A epiderme, em secção transversal, é uniestratificada, com células fundamentais poligonais, de paredes periclinais retas e levemente espessadas. A cutícula é muito espessa e mais expressiva na epiderme voltada para a face adaxial. As células da epiderme apresentam cristais de oxalato de cálcio em forma de prismas, bastonetes, grãos de arroz, pequenos e grandes, os pequenos predominantemente com extremidade angulosa, além de ráfides, todos mais visíveis sob luz polarizada. A epiderme voltada para a face abaxial possui células menores do que aquelas voltadas para a face adaxial e apresenta estômatos do tipo anomocítico, com quatro a seis células adjacentes às células-guarda, dispostas ao mesmo nível das demais células da epiderme. A simetria do mesofilo é heterogênea dorsiventral, com parênquima paliádico formado por duas a quatro camadas de células, de paredes delgadas. O parênquima esponjoso apresenta-se frouxo a compacto, com cerca de sete a nove camadas de células, de paredes delgadas. Caracteristicamente, as camadas medianas são mais frouxas, enquanto que as mais próximas da face abaxial dispõem-se horizontalmente e, por vezes, suas células apresentam-se superpostas. Grãos de amido e cristais em abundância, assim como braquiesclerites dispersos, são encontrados no mesofilo. Na região do bordo da lâmina, a epiderme possui células pequenas com grande quantidade de cristais, conforme os descritos. Subepidermicamente, ocorrem duas camadas de tecido clorênquimático que formam uma bainha envolvendo um denso aglomerado de fibras, as quais envolvem a nervura terminal. A nervura principal, em secção transversal, também exhibe epiderme com células menores do que as da região intercostal, sendo as paredes periclinais externas curvas, conferindo-lhe aspecto ondulado. Ocorre maior concentração de cristais na epiderme junto a esta região e junto ao bordo. O parênquima paliádico dispõe-se de forma paralela à epiderme, quando ocupa a região da nervura principal, podendo ser interrompido pelo colênquima ou pelo parênquima fundamental. Pode ocorrer tecido colênquimático, dos tipos tabular ou angular, com até três camadas voltadas para a face adaxial e geralmente

três a quatro camadas voltadas para a face abaxial. Verifica-se a presença de cristais de oxalato de cálcio, conforme os anteriormente descritos, também neste tecido. O parênquima fundamental apresenta numerosos cristais e espaços intercelulares evidentes. Na maioria das vezes, junto à face abaxial, ocorre tecido clorenquimático, desprovido de grãos de amido. O feixe vascular é envolvido por uma bainha de fibras bem desenvolvida, completa ou não. Além das fibras, podem ocorrer esclereídes esparsos. A morfologia do feixe vascular não é constante, em virtude da variabilidade de distribuição dos tecidos vasculares. O xilema possui elementos em disposição radial e forma um arco contínuo ou descontínuo. O floema possui diferentes padrões de distribuição: envolve completamente o xilema e, neste caso, há maior desenvolvimento das fibras junto à face abaxial, ou pode dispor-se como uma bainha aberta junto à face adaxial, ou como uma bainha aberta para um dos lados da lâmina, ou ainda, apresenta também um ou dois agrupamentos voltados para a face adaxial, com maior concentração junto à face abaxial. O floema apresenta cristais rômnicos, drusas de oxalato de cálcio, entre outros, além de esclereídes, células contendo compostos fenólicos e idioblastos lipídicos. Esses idioblastos localizam-se em maior concentração na borda externa da bainha de fibras floemáticas, distribuindo-se também junto ao parênquima fundamental. Podem ocorrer, ainda, junto aos elementos condutores floemáticos. Neste caso, geralmente apresentam menores dimensões do que os ocorrentes junto às fibras. Na região do mesofilo, as nervuras de maior desenvolvimento apresentam grande quantidade de fibras, mais adensadas junto ao floema, não formando bainha fechada em torno do feixe vascular. Nas nervuras de menor ordem e nas terminações vasculares ocorre bainha esclerenquimática. Pecíolo com secção transversal plano-concava, a face adaxial apresentando uma pequena convexidade na região mediana, seguida de pequenas concavidades, bem como duas expansões laterais. Epiderme com menor quantidade de cristais, quando comparada com a lâmina foliar, com células pequenas, alongadas e papilosas na face adaxial. O colênquima é angular e mais conspicuo nas expansões laterais, podendo apresentar cloroplastídeos e cristais de oxalato de cálcio, conforme os descritos acima. O parênquima fundamental possui células de paredes espessas, braquiesclereídes dispersos, além de cloroplastídeos, grãos de amido e cristais, estes em menor quantidade do que na lâmina foliar. O feixe vascular apresenta maior desenvolvimento para a face abaxial. Esclereídes e idioblastos lipídicos ocorrem junto às fibras floemáticas. O floema apresenta células com compostos fenólicos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: inodoro; cor marrom-amarelada; fibras em grande quantidade, acompanhadas de células parenquimáticas retangulares arranjadas de forma linear; maciço ou porções desse, de fibras provenientes do bordo; células do mesofilo com paredes delgadas e grande quantidade de amido; fragmentos de epiderme com cristais prismáticos em forma de bastonetes, grão de arroz, etc., mais conspicuos em luz polarizada; fragmentos de epiderme contendo cristais do tipo ráfide; restos de epiderme com porções de clorênquima; fragmentos de nervura com idioblastos lipídicos corados de laranja-avermelhado na presença de Sudan IV; fragmentos de traqueídes com espessamento parietal do tipo espiralado denso junto às numerosas fibras; células contendo compostos fenólicos.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (95:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, de 10 µl da *solução* (1) e de 3 µl da *solução* (2), preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução* (1): pesar cerca de 5 g da droga moída, acrescentar 50 ml de água e aquecer em banho-maria, por 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida, sob pressão reduzida e completar o volume com água para 50 ml.

*Solução* (2): dissolver 5 mg de catequina e 5 mg de epicatequina em 5 ml de água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *solução* (1) apresenta duas manchas de coloração bordô, na mesma altura que as obtidas no cromatograma da *solução* (2) (Rf de aproximadamente 0,70 e 0,80 para a epicatequina e catequina, respectivamente). Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa a 110 °C, por 10 minutos. Após a visualização deverão ser observadas quatro manchas de coloração bordô com Rf de aproximadamente 0,50, 0,60, 0,70 (epicatequina) e 0,80 (catequina).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 6%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 8%.

## DOSEAMENTO

**Taninos totais**

Pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo de 250 ml e adicionar 100 ml de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 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 20 ml do filtrado. O restante do filtrado constituirá a solução mãe (SM).

**Taninos totais:** transferir 5 ml da SM para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com água. Transferir 2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para bquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução ( $A_1$ ) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

**Fração não-tanante:** adicionar 0,15 g de caseína a 10 ml da SM e agitar mecanicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa solução para 25 ml com água. Transferir 2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para bquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução ( $A_2$ ) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

**Solução de referência:** dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 ml. Diluir 5 ml desta solução a 100 ml com água. Aguardar 30 minutos. Transferir

2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para bquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução ( $A_3$ ) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

Calcular o teor de taninos totais, fração tanante e fração não tanante utilizando as expressões (2), (3) e (4):

$$A^{1\%} = \frac{A_3 \times 10}{c} \quad (1)$$

$$TT = \frac{FD \times A_1}{(m-p) \times A^{1\%}} \quad (2)$$

$$NT = \frac{FD \times A_2}{(m-p) \times A^{1\%}} \quad (3)$$

$$FT = TT - NT \quad (4)$$

Em que

$A^{1\%}$  = absorvância específica da solução de referência;

$A_3$  = absorvância medida para a substância referência;

$c$  = concentração em mg/ml;

TT = taninos totais em % (p/p);

FD = 12 500

$A_1$  = absorvância medida para taninos totais;

$m$  = determinação de água;

$p$  = peso da droga (g);

NT = fração não tanante em % (p/p);

$A_2$  = absorvância medida para taninos não precipitáveis;

FT = fração tanante em % (p/p).

O resultado é fornecido em porcentagem (p/p).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

**Vanilina sulfúrica SR**

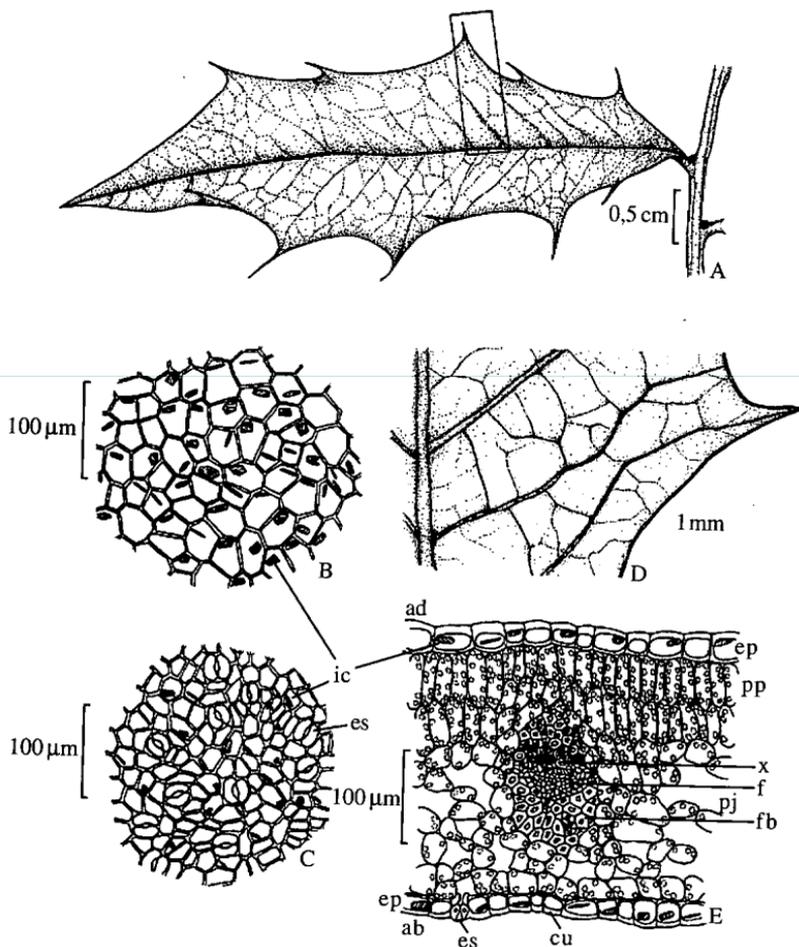
**Preparação** - Dissolver 1 g de vanilina com 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico e completar o volume para 100 ml com metanol.

**Reagente de Folin-Denis**

**Preparação** - A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.

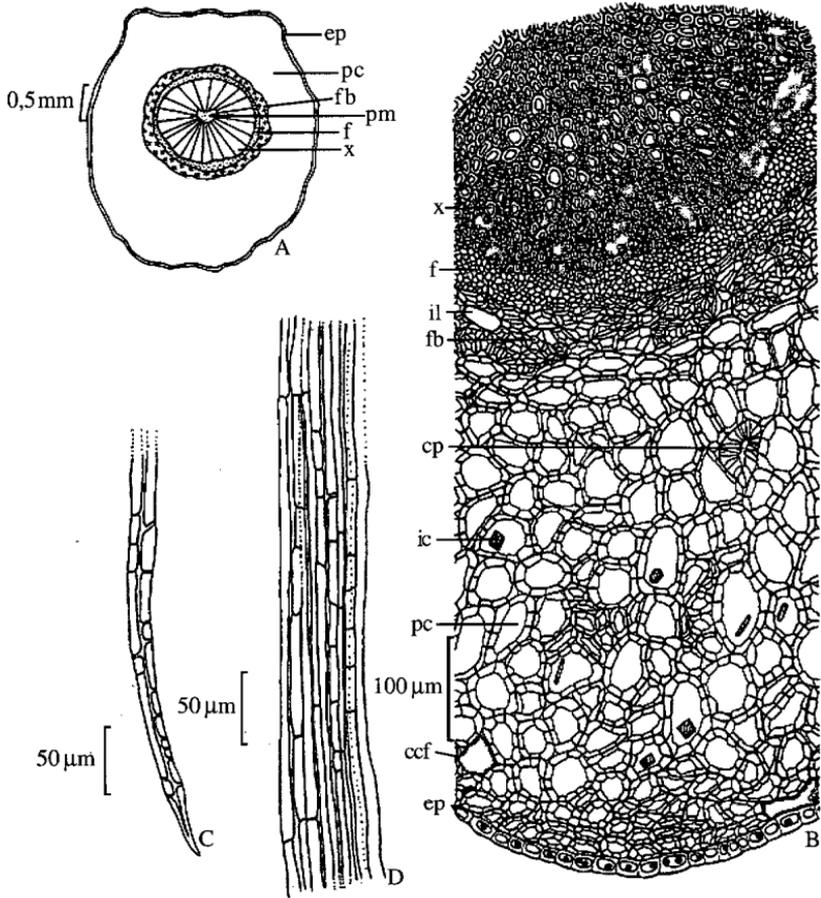
**Solução de carbonato de sódio a 20% (p/V)**

**Preparação** - Dissolver 200 g de carbonato de sódio anidro em 1 000 ml de água a 60 °C. Filtrar a solução após 24 horas.



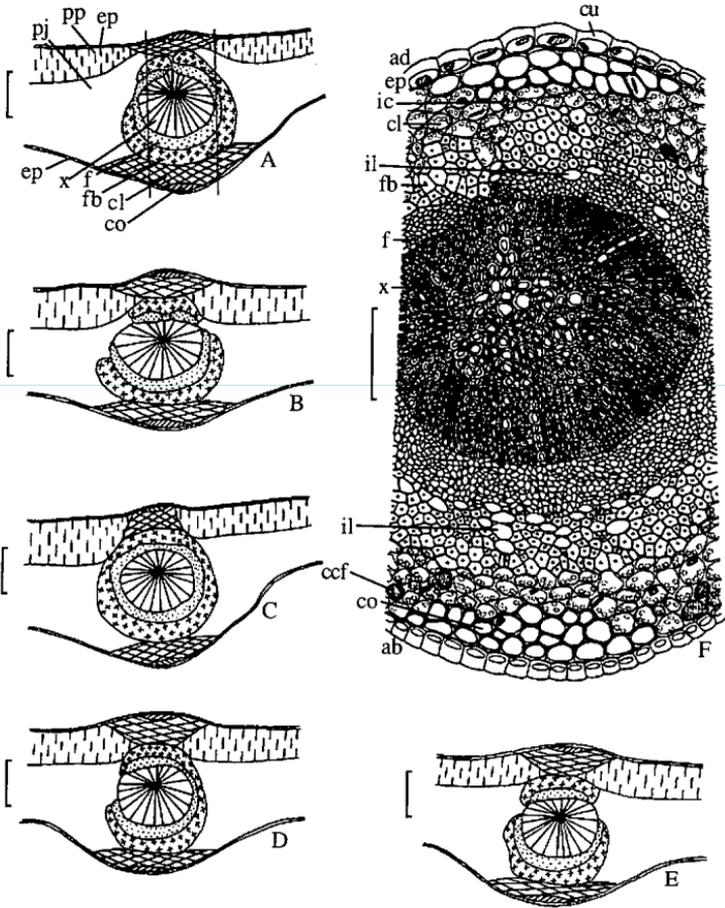
*Maytenus ilicifolia* - Espinheira-Santa

**Figura 1:** *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek - A. aspecto geral da face adaxial da folha; B. vista frontal da face adaxial da epiderme da lâmina foliar; ic: idioblasto cristalífero; C. vista frontal da face abaxial da epiderme da lâmina foliar; ic: idioblasto cristalífero; es: estômato; D. detalhe da nervação da face adaxial de um segmento foliar, em vista frontal, na região indicada em A; E. detalhe de uma porção do mesofilo foliar em secção transversal; ab: face abaxial; ad: face adaxial; cu: cutícula com parede celular; es: estômato; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliçádico; x: xilema. As régua correspondem em 0,5 cm (A); 100  $\mu$ m (B, C e E); 1 mm (D).

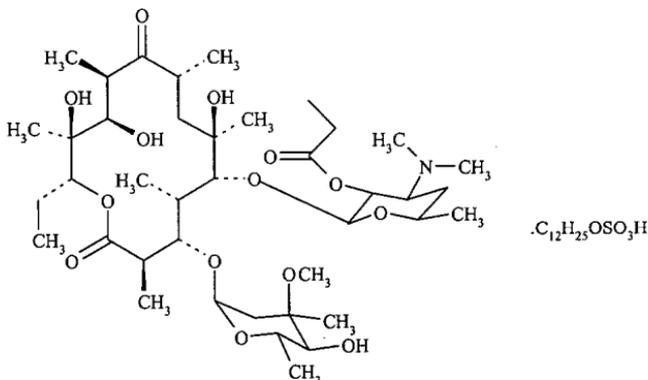


*Maytenus ilicifolia* - Espinheira-Santa

**Figura 2:** *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek - A. esquema do aspecto geral da nervura principal, em secção transversal: cl: clorênquima; co: colênquima; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliádico; x: xilema; B, C, D e E. esquema do aspecto geral da nervura principal, em secção transversal, mostrando a variação da distribuição do floema e fibras; F. detalhe de uma porção da nervura principal, em secção transversal, conforme assinalado em A: ab: face abaxial; ad: face adaxial; ccf: célula com compostos fenólicos; cl: clorênquima; co: colênquima; cu: cutícula; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; ic: idioblasto cristalífero; il: idioblasto lipídico; x: xilema. As régulas correspondem em 0,5 mm (A – E); 100 µm (F).



**ESTOLATO DE ERITROMICINA**  
*Erythromycinum estolas*



$C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{25}O_4S$

1056,39

0473.04-9

Dodecil sulfato de [3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*]-4-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-*ribo*-hexapiranosil)oxi]-14-etil-7, 12, 13-triidroxi-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexametil-6-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-2'-*O*-propionil- $\beta$ -*D*-*xilo*-hexapiranosil)oxi]oxacictetradecano-2,10-diona

Apresenta potência não inferior a 610 UI/mg, em relação à substância anidra.

mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estolato de eritromicina padrão, preparado de maneira idêntica.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol, acetona e clorofórmio. Praticamente insolúvel em ácido clorídrico diluído.

**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.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 135 °C a 140 °C, com de-composição.

**C.** Suspender 3 mg de amostra em 2 ml de ácido sulfúrico *M*. Adicionar 0,1 ml de azul de metileno 10% (p/V) e 2 ml de clorofórmio e misturar. A camada clorofórmica torna-se azul.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potásio apresenta máximos de absorção somente nos

**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** (V.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar na suspensão aquosa a 1% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de amônio 15% (p/V) pH 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 padrão em acetona.

**Solução (4):** dissolver 10 mg de estolato de eritromicina padrão e 10 mg de etilsuccinato de eritromicina em 10 ml de acetona.

**Solução (5):** solução a 80 mg/ml de eritromicina padrão 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** (V.2.20.1). Utilizar 20 ml de metanol contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo 4,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 0,5 g. No máximo 0,5%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros. Preparar *solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** dissolver quantidade da amostra equivalente a 50 mg de eritromicina em 20 ml de metanol. Diluir a 50 ml com *solução 2* (tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0). Manter a 60 °C por 3 horas. Filtrar.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a 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 ( $C_{37}H_{67}NO_{13}$ ). Os comprimidos devem ser revestidos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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  $\mu$ l 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 padrão de estolato de eritromicina 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, *p*-metoxibenzaldeído 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 30 minutos. Proceder conforme descrito em comprimi-

dos não revestidos, utilizando suco gástrico simulado no lugar de água.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). Utilizar 20 ml de metanol contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo 5,0%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) 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 solução 2 (tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0) 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.

---

### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

#### Suco gástrico simulado

*Preparação* - Dissolver 2 g de cloreto de sódio e 3,2 g de pepsina purificada em 7 ml de ácido clorídrico e completar o volume para 1 000 ml com água. Apresenta pH de cerca de 1,2.

## ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSÃO ORAL

Estolato de eritromicina suspensão oral é 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 ( $C_{37}H_{67}NO_{13}$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 da suspensão oral equivalente a 50 mg de eritromicina para funil de separação. Adicionar 30 ml de hidróxido de sódio 0,02 M e misturar. Adicionar 4 g de cloreto de sódio e 50 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 10 ml de clorofórmio. Evaporar a fase orgânica até seca em evaporador rotatório. Dissolver o resíduo em 2 ml de metanol.

*Solução (2)*: transferir quantidade de estolato de eritromicina padrão equivalente a 50 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, *p*-metoxibenzaldeído 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 *solu-*

*ção (2)*. A eritromicina aparece como mancha de cor preta a roxa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,5 a 6,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros. Preparar *solução amostra* como descrito a seguir.

*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. Adicionar 100 ml de *solução 2* (tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0) e agitar por 10 minutos. Completar o volume com a *solução 2* e deixar a 60 °C por 3 horas, esfriar e filtrar.

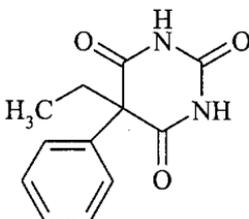
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**FENOBARBITAL**  
*Phenobarbitalum*


 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 

232,24

0093.01-7

5-Etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinatriona  
Ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico

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

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou cristais incolores inodoros.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em éter etílico. Solúvel em carbonatos e hidróxidos diluídos.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 174 °C a 178 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, por 2 horas, 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia, 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 padrão 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 (V.3.1.1-2). 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. Filtrar. Adicionar a 2 ml do filtrado, 0,25 ml de cloreto mercúrico 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 (IV-3).** A solução a 10% (p/V) em mistura de hidróxido de sódio 2 M e água (2:3) é límpida.

**Acidez.** Aquecer até ebulição, 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 solução de vermelho de metila SI. A solução torna-se amarelo-alaranjada. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. É necessário no máximo 0,1 ml para produzir coloração amarela nítida.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia, 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 alcoólico SR preparado extemporaneamente. Aquecer a placa a 105 °C por 5 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 (2) (0,5%).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em estufa, a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Titulação*. Pesar exatamente cerca de 0,4 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 125 ml e dissolver em 50 ml de etanol, previamente neutrali-

zado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 6 gotas de solução etanólica de timolftaleína a 0,1% (p/V). 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. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da 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, no tampão, até concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorbância das soluções resultantes no comprimento de onda de 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. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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.

**Tampão acetato pH 4,5:** diluir 5,8 ml de ácido acético glacial em água e completar o volume para 1000 ml com o mesmo solvente (solução A). Dissolver 13,6 g de acetato de sódio triidratado em água e completar o volume para 1 000 ml com o mesmo solvente (solução B). Misturar 560 ml da solução A e 440 ml da solução B.

**Fase móvel:** mistura de tampão acetato pH 4,5 e metanol (60:40).

**Dilúente:** mistura de metanol e tampão acetato pH 4,5 (2:1)

**Solução de padrão interno:** dissolver quantidade suficiente de cafeína padrão no dilúente, de modo a obter solução a 1,5 mg/ml.

**Solução amostra:** transferir 60 mg da amostra para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 4 ml de solução de padrão interno e 30 ml de dilúente. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o dilúente.

**Solução padrão:** transferir 60 mg de fenobarbital padrão para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 4 ml de solução de padrão interno e 30 ml de dilúente. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o dilúente.

Injetar replicatas de 20 µl da *solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para a cafeína e 1 para o fenobarbital. A resolução entre os picos de fenobarbital e cafeína não deve ser menor que 1,2. 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 correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular o teor de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  na amostra a partir das respostas obti-

das para a relação fenobarbital/cafeína, nas soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante, hipnótico, sedativo.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Cloreto mercúrico 0,2 M

*Preparação* - Dissolver 5,43 g de cloreto mercúrico em 70 ml de água e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente.

### Difenilcarbazona mercúrica SR

*Solução A:* Dissolver 0,1 g de difenilcarbazona em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente.

*Solução B:* Dissolver 1 g de cloreto mercúrico em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente.

*Preparação* - Misturar volumes iguais das soluções A e B.

### Hidróxido de potássio alcoólico SR

*Preparação* - Dissolver 3 g de hidróxido de potássio em 5 ml de água e completar o volume para 100 ml com etanol isento de aldeído. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com o mesmo solvente.

## XII.4. TAMPÕES

### Tampão borato pH 9,6

*Preparação* - Transferir 3,0925 g de ácido bórico e 3,7275 g de cloreto de potássio para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 250 ml de água e agitar até dissolução. Acrescentar 182 ml de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água.

## 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 bquer, 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.** Espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som 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 (V.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 (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada em tampão borato pH 9,6.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 ultra-som 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 líquida de alta eficiência* (V.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 ultra-som por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o *diluyente*, homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos 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, nas soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4. TAMPÕES

##### Tampão borato pH 9,6

*Preparação* - Transferir 3,0925 g de ácido bórico e 3,7275 g de cloreto de potássio para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 250 ml de água e agitar até dissolução. Acrescentar 182 ml de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água.

## 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.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.1.1). 9,2 a 10,2.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos 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, nas soluções padrão e amostra.

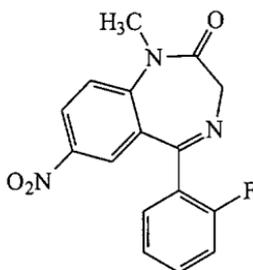
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FLUNITRAZEPAM

*Flunitrazepamum* $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ 

313,29

0584.01-0

5-(2-Fluorofenil)-1,3-diidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino fino, branco ou ligeiramente amarelado e inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, muito pouco solúvel em etanol e éter etílico.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 168 °C a 172 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada até peso constante e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos e mínimos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de flunitrazepam padrão, 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 (4).

C. Dissolver, exatamente, cerca de 10 mg da amostra em 2 ml de metanol, aquecendo, se necessário. Adicionar 0,05 ml de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarela.

D. Transferir para cadinho, cerca de 5 mg da amostra e 45 mg de óxido de magnésio metálico. Aquecer até obter resíduo praticamente branco (aproximadamente 5 minutos) e resfriar. Adicionar 1 ml de água, 0,05 ml de fenoltaleína a 1% (p/V) e 1 ml de ácido clorídrico 2 M. Filtrar. Adicionar ao filtrado 0,1 ml de alizarina a 1% (p/V), recentemente preparada e 0,1 ml de nitrato de zirconil SR. Misturar, deixar em repouso por 5 minutos e comparar a coloração obtida com a coloração do branco, preparado de maneira idêntica, sem adição da amostra. A cor da solução muda de vermelho para amarelo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19): 5 a 7. Determinar em solução a 1% (p/V) em água.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), protegendo da luz. Utilizar sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetato de etila e nitrometano (15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 40 mg/ml da amostra em acetona.

*Solução (2)*: diluir 1 ml da *solução (1)* em 50 ml de acetona.

*Solução (3)*: diluir 1 ml da *solução (1)* em 20 ml de acetona. Transferir 3 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (4)*: solução a 0,8 mg/ml de flunitrazepam padrão 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 principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)* (0,006%).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método II). Adicionar 1 ml de ácido clorídrico ao resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas* e evaporar até *secura*. Dissolver o resíduo em 20 ml de ácido acético 0,1 M. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e transferir para erlenmeyer de 250 ml. Dissolver em mistura de 20 ml de ácido acético glacial e 50 ml de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,329 mg de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipnótico e sedativo.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Nitrato de zirconil

*Fórmula* - Corresponde aproximadamente a  $ZrO(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ .

*Descrição* - Pó ou cristais brancos, higroscópicos.

*Conservação* - Recipientes bem-fechados.

*Armazenagem* - Proteger do ar.

### Nitrato de zirconil SR

*Especificação* - Contém 0,1 g de nitrato de zirconil em mistura de água e ácido clorídrico (40:60).

*Conservação*: Recipientes bem-fechados.

## 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 (V.2.14.3) 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* (V.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 padrão 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som até desintegração do comprimido. Adicionar 25 ml de metanol, deixar em ultra-som 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 no método A de *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 (V.1.5)

*Meio de dissolução*: fluido gástrico simulado, 900 ml

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 45 minutos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 solução de fosfato de potássio monobásico 0,05 M para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com acetônitrila. 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, se necessário, até a concentração de 1,1 µg/ml.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 22 mg de flunitrazepam padrão, transferir para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 100 ml de metanol e deixar em ultra-som 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

*Tolerância:* não menos que 85% (T) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

#### 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 (V.2.14-3), 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Nitrometano

*Fórmula e massa molecular:*  $CH_3NO_2$  - 61,0

*Descrição:* Líquido límpido, incolor, oleoso. Solúvel em água, etanol, éter etílico e dimetilformamida.

*Características físicas:* Densidade: 1,132 a 1,134. Índice de refração ( $n_D^{20}$ ) 1,358 a 1,360. Ponto de ebulição: 101 °C e 103 °C.

### Fluido gástrico simulado

*Preparação:* Transferir 2 g de cloreto de sódio e 3,2 g de pepsina purificada para balão volumétrico de 1 000 ml e adicionar 7 ml de ácido clorídrico. Completar o volume com água. O pH da solução deve estar em torno de 1,2.

### Pepsina purificada

*Descrição:* Derivada da mucosa estomacal de porco, com atividade de 800 a 2 500 mg de proteína.

### Fosfato de potássio monobásico 0,05 M

*Especificação:* Contém 6,805 g de fosfato de potássio monobásico em 1 000 ml de água.

*Conservação:* Recipientes fechados.

## 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 (V.2.14-3), 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* (V.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 padrão 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 reagente de Dragendorff. 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 a presença dos excipientes.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,9 a 4,7.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Teste de esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirrogênicos** (V.5.1.2). 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 à 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 (V.2.14-3), 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de Dragendorff

*Solução A* - suspender 0,2 g de subnitrito de bismuto (II) em 10 ml de água e adicionar 2,5 ml de ácido acético glacial.  
*Solução B* - dissolver 4 g de iodeto de potássio em 10 ml de água.

*Preparação* - Transferir a *solução A* e a *solução B* para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 20 ml de ácido acético glacial e completar o volume com água.

## GOIABEIRA

### *Guajavae folium*

*Psidium guajava* L. - MYRTACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas secas contendo, no mínimo, 5,5% de taninos totais, 1,0% de flavonóides totais calculados como quercetina e, no mínimo, 0,2% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 15% de  $\beta$ -cariofileno.

#### SINÓNÍMIA VULGAR

Goiaba.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As folhas têm odor característico e sabor levemente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas papiráceo-coriáceas, inteiras, oblongo-elípticas a ovaladas, de 7,0 cm a 15,0 cm de comprimento e 3,0 cm a 6,0 cm de largura, de ápice obtuso ou acuminado, base obtusa e margem inteira. Lâminas discoloradas, com face adaxial de coloração verde-brilhante e abaxial verde-pálido e diminutas áreas translúcidas pouco aparentes. Pecíolo de 0,5 cm a 0,7 cm de comprimento. Nervuras principal e secundárias evidentes na face abaxial, impressas na face adaxial. Nervuras secundárias em número de 11 a 20 pares, mais ou menos paralelas entre si, formando um ângulo de 45° a 60° com a nervura principal, terminando em uma nervura paralela ao bordo da lâmina, mais evidente na face abaxial. A venação é do tipo camptódroma-broquidódroma. Tricomas simples, uni ou bicelulares e unisseriados, mais frequentes na face abaxial da nervura principal, com até 0,5 mm de comprimento, mais raramente distribuídos em toda lâmina. Face adaxial glabrescente.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Lâmina com simetria dorsiventral, hipostomática, com estômatos anomocíticos em grande número. Em vista frontal, a epiderme voltada para a face adaxial mostra células fundamentais de maiores dimensões, quando comparadas com as mesmas da face abaxial, ambas de forma retilíneo-polygonais. Na região mediana da lâmina foliar, em secção transver-

sal, a cutícula mostra-se espessa. A epiderme voltada para a face adaxial é pluriestratificada, com 3 a 4 camadas, sendo a mais externa formada por células muito menores do que as das demais camadas. A epiderme voltada para a face abaxial é uniestratificada e constituída por um grande número de estômatos que, em sua maioria, são projetados em relação às células fundamentais. Devido à essa projeção, a epiderme parece papilosa. Ocorrem tricomas teutores simples, em maior abundância na face abaxial, geralmente unicelulares, por vezes longos e sinuosos no ápice, ou bicelulares, com a célula basal mais curta do que a apical. Algumas células epidérmicas podem conter cristais. Cavidades secretoras muito desenvolvidas são encontradas na epiderme pluriestratificada, chegando até as primeiras camadas do parênquima paliçádico. O mesofilo é compacto, diferenciado apenas em parênquima paliçádico, formado por 2 a 4 camadas de células alongadas e 3 a 6 camadas de células com menores dimensões, que diminuem de tamanho à medida que se aproximam da epiderme voltada para a face abaxial. São características células contendo gotas de óleo, grande quantidade de amido, idioblastos com cristais de oxalato de cálcio, assim como cavidades secretoras. Na região da nervura principal verifica-se que a epiderme voltada para a face adaxial mantém-se pluriestratificada. A epiderme voltada para a face abaxial é uniestratificada e constituída por células de tamanho diminuto, apresentando maior espessamento cuticular e parietal, quando comparadas com aquelas ocorrentes na região do mesofilo. O parênquima fundamental, presente nesta região, caracteriza-se por conter consideráveis espaços intercelulares, cavidades secretoras, idioblastos cristalíferos (drusas, prismas, monocristais, cristais romboédricos, pequenos cristais agrupados, etc.), células com gotas de óleo e/ou cloroplastídios, assim como grande quantidade de células contendo compostos fenólicos. Este parênquima, voltado para a face abaxial, apresenta-se mais desenvolvido, com menor quantidade de cloroplastídios e maior abundância de cristais, que distribuem-se preferencialmente, próximo ao floema. A nervura principal é bastante desenvolvida e do tipo bicolateral, em arco aberto, sendo que as fibras, em regra, distribuem-se lateralmente no feixe vascular, com maior concentração nas extremidades apicais deste. Os

elementos traqueais organizam-se claramente em raios com até 10 elementos e o floema externo é mais desenvolvido, possuindo maior quantidade de cristais do que o floema interno. Pequenas cavidades secretoras são encontradas em ambos os floemas. É característica grande quantidade de compostos fenólicos distribuídos pelo parênquima do feixe vascular. Esta estrutura raramente é envolvida por uma bainha esclerenquimática. Células parenquimáticas contendo discretos grãos de amido envolvem o floema externo. O colênquima é do tipo angular e é restrito a face abaxial, sendo formado por 3 ou geralmente 4 (raramente 5) camadas de células, podendo apresentar cloroplastídios, cristais, compostos fenólicos e gotas de óleo. As cavidades secretoras af encontradas são as de maiores dimensões. Na região basal da lâmina foliar é comum a ocorrência de uma bainha de fibras esclerenquimáticas que envolvem completamente o feixe vascular principal. Ocorre também a presença de uma bainha parenquimática pluricelular, envolvendo toda esta nervura, cujas células possuem numerosos grãos de amido. Estas bainhas não ocorrem na região apical.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: pontos translúcidos dispersos; cavidades secretoras esparsas; células epidérmicas de contorno retilíneo, com ou sem gotas de óleo; epiderme pluriestratificada, com ou sem cristais, acompanhada ou não por parênquima paliçádico; tricomas unicelulares e a inserção deles; raros tricomas bicelulares; epiderme com numerosos estômatos anomocíticos, com projeção evidente ou não; células do parênquima paliçádico compactas, com ou sem cloroplastídios, geralmente agrupadas; porções de nervuras com células epidérmicas retangulares e alongadas; elementos traqueais com espessamento helicoidal; cristais de diferentes formas, conforme descrição, isolados ou inseridos em distintos tecidos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e acetato de etila-ácido fórmico-água (90:5:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µl da *solução* (1) e 5 µl da *solução* (2), preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução* (1): transferir cerca de 0,75 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 ml

de água e aquecer em manta de aquecimento, sob refluxo, durante 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, filtrar a vácuo. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com água. Concentrar 4 ml em banho-maria até resíduo. Ressuspender o resíduo em 1 ml de metanol.

*Solução* (2): dissolver 5 mg de ácido gálico em 5 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com cloreto férrico 5% (p/V) em metanol. A mancha principal obtida com a *solução* (1), com Rf de aproximadamente 0,70, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução* (2). A mancha correspondente ao ácido gálico apresenta coloração azul escuro.

**B.** Aquecer sob refluxo cerca de 3 g da droga pulverizada com 60 ml de água, durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 ml do extrato adicionar 2 gotas de ácido clorídrico diluído e gotejar gelatina SR. O aparecimento de um precipitado nítido, indica resultado positivo para taninos totais.

**C.** A 2 ml do extrato aquoso obtido no teste **B** adicionar 10 ml de água destilada e 2 a 4 gotas de cloreto férrico a 1% (p/V) em metanol. O desenvolvimento de cor cinza-escuro, indica resultado positivo para taninos hidrolisados e condensados.

**D.** A 2 ml do extrato aquoso obtido no teste **B** adicionar 0,5 ml de vanilina a 1% (p/V) em água e 1 ml de ácido clorídrico. O desenvolvimento de cor vermelha indica a presença de taninos condensados.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 12%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 9%.

#### DOSEAMENTO

##### Taninos totais

Pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo de 250 ml e adicionar 150 ml de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 30 minutos à temperatura de 80 °C-90 °C. 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 de filtro. Desprezar os primeiros 50 ml do filtrado. O restante do filtrado constituirá a solução-mãe (SM).

**Polifenóis totais:** transferir 5 ml da SM para balão volumétrico 25 ml e completar o volume com com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml do Reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_1$ ) em 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

**Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:** adicionar 0,2 g de pó-de-pele a 20 ml da SM e agitar mecanicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa solução para 25 ml com água. Misturar 5 ml desta solução com 2 ml do Reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato SR. Medir a absorvância da solução ( $A_2$ ) em 715 nm (V.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 do Reagente de Folin-Denis e diluir a 50 ml com solução de carbonato SR. Medir a absorvância da solução ( $A_3$ ) em 715 nm (V.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 para polifenóis totais;

$A_2$  = absorvância medida para polifenóis não adsorvidos;

$A_3$  = absorvância medida para a substância referência;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

### Flavonóides totais

**Solução-mãe:** pesar, exatamente, cerca de 1,25 g da droga pulverizada e transferir para balão de fundo redondo de 100 ml. Adicionar 15 ml de metanol. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos, em temperatura de 45-50 °C. Filtrar a mistura em algodão para balão volumétrico de 25 ml. Retornar o resíduo insolúvel e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo e adicionar 10 ml de metanol. Aquecer, sob refluxo, durante 10 minutos, e filtrar em algodão para o mesmo balão volumétrico de 25 ml. Após resfriamento à temperatura ambiente, completar o volume para 25 ml com metanol.

**Solução amostra:** transferir 1 ml da *solução mãe* para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 0,5 ml de solução de cloreto de alumínio a 2% (p/V) em metanol e completar o volume com metanol.

**Solução branco:** transferir 1 ml da *solução mãe* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com metanol.

Medir a absorvância da *solução amostra* em 425 nm (V.2.14-3) 30 minutos após seu preparo, utilizando a *solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62.500}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

Em que

A = absorvância medida;

m = massa da droga (g);

Pd = determinação de água (%).

### Óleo essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Utilizar planta seca fragmentada. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 100 g da droga. Destilar por 4 horas. Após extração, proceder imediatamente a determinação de  $\beta$ -cariofileno.

### $\beta$ -cariofileno

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.2.17.5.). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio-ar sintético-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 polidifenilidimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25  $\mu$ m; 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 1 ml/minuto.

**Solução amostra:** diluir o óleo essencial na razão de 2:100 em éter etílico.

**Procedimento:** injetar 1  $\mu$ l desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O  $\beta$ -cariofileno deve apresentar tempo de retenção linear

(Índice de Kóvats) de 1.414. A concentração relativa é obtida por integração manual ou eletrônica.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

Em recipientes de vidro bem-fechados, ao abrigo da luz, calor e umidade.

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_1)}{(tr_{x+1} - tr_1)}$$

Em que

n = número de átomos de carbono do alcano de menor peso molecular;

$tr_x$  = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a  $tr_1$  e  $tr_{x+1}$ );

$tr_1$  = tempo de retenção do alcano com "n" carbonos;

$tr_{x+1}$  = tempo de retenção do alcano com "n+1" carbonos.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Carbonato de sódio SR

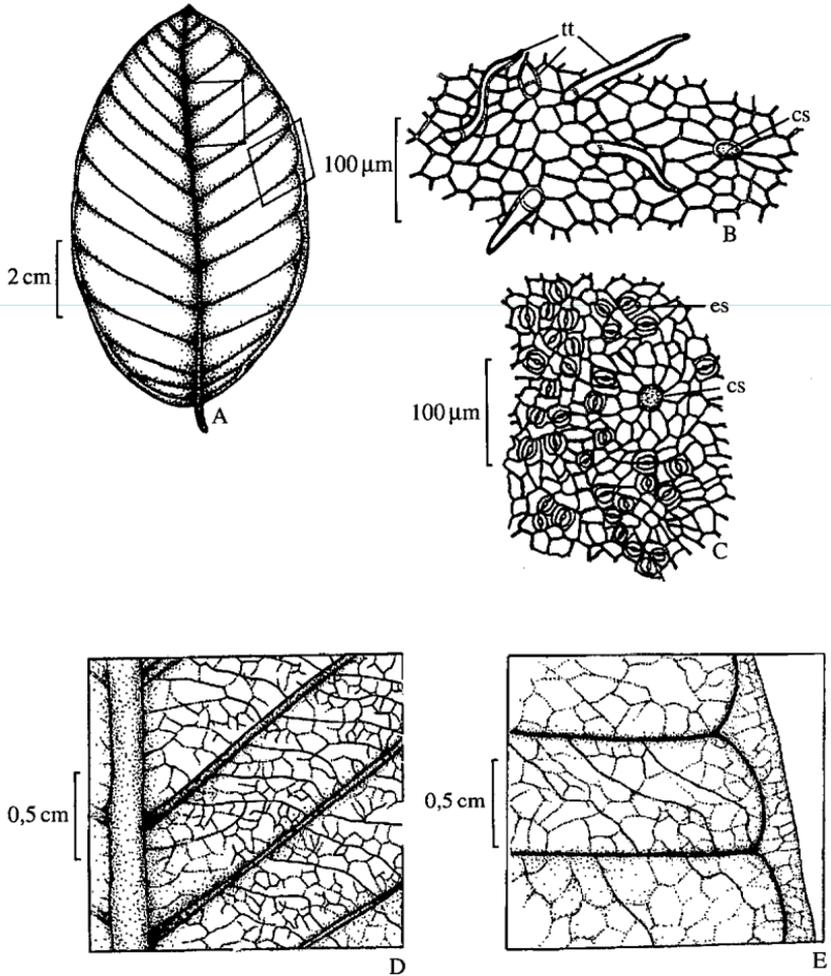
*Preparação* - Dissolver 14,06 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

### Reagente de Folin-Denis

*Preparação* - A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.

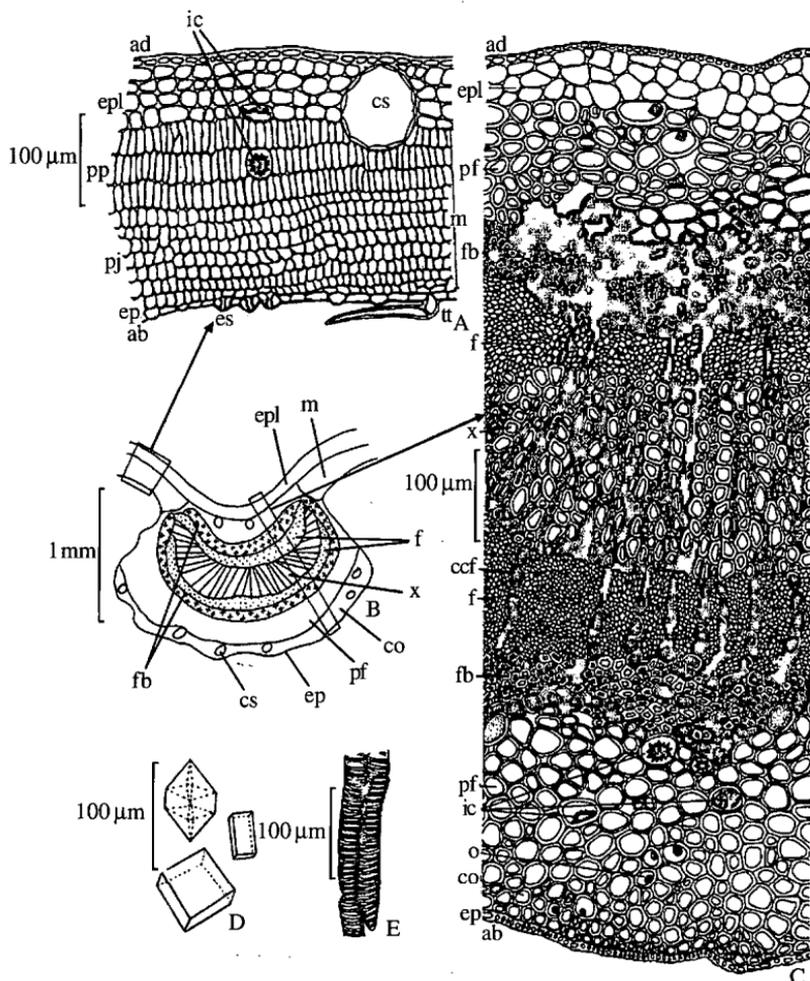
### Gelatina SR

*Preparação* - Dissolver 2,5 g de gelatina em 100 ml de água quente.



*Psidium guajava* - Goiabeira

Figura 1: *Psidium guajava* L. - A. aspecto geral da face adaxial da folha; B. vista frontal da face adaxial da epiderme da lâmina foliar; cs: cavidade secretora; tt: tricoma tector; C. vista frontal da face abaxial da epiderme da lâmina foliar; cs: cavidade secretora; es: estômato; D. detalhe da nervação da face adaxial de um segmento foliar, na região mediana, em vista frontal (indicado em A); E. detalhe da nervação da face abaxial de um segmento foliar, na região do bordo, em vista frontal (indicado em A). As régulas correspondem em 2 cm (A); 100 μm (B e C); 0,5 cm (D e E).



*Psidium guajava* - Goiabeira

Figura 2: *Psidium guajava* L. - A. detalhe de uma porção do mesófilo foliar em secção transversal conforme assinalado em B: ab: face abaxial; ad: face adaxial; cs: cavidade secretora; ep: epiderme; epl: epiderme pluriestratificada; es: estômato; ic: idioblasto cristalífero; m: mesófilo; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliçádico; t: tricoma tector; B. esquema do aspecto geral da nervura principal, em secção transversal: cs: cavidade secretora; co: colênquima angular; ep: epiderme; epl: epiderme pluriestratificada; f: floema; fb: fibras; m: mesófilo; pf: parênquima fundamental; x: xilema; C. detalhe de uma porção da nervura principal, em secção transversal, conforme assinalado em B: ab: face abaxial; ad: face adaxial; ccf: células contendo compostos fenólicos; co: colênquima; epl: epiderme pluriestratificada; f: floema; fb: fibras; ic: idioblasto cristalífero; o: gota de óleo; pf: parênquima fundamental; x: xilema; D. detalhe de alguns tipos de cristais de oxalato de cálcio; E: detalhe de elementos traqueais com espessamento do tipo helicoidal. As régua correspondem em 100 μm (A, C, D e E); 1 mm (B).

## HIPOCLORITO DE SÓDIO SOLUÇÃO DILUÍDA

Hipoclorito de sódio solução diluída é uma solução aquosa de hipoclorito de sódio. Contém, no mínimo, 2,0% e, no máximo, 3,0%, peso por volume, de NaClO ou, no mínimo, 1,9% e, no máximo, 2,9%, peso por volume, 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 fenoltaleína. 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.** Mergulhar, em 1 ml da solução, papel de tornassol vermelho. A coloração do papel passa para azul e descora-se, em seguida.

**E.** A solução acidificada obtida no teste C de identificação responde ao teste de chama para sódio (V.3.1.1-5).

### CARACTERÍSTICAS

**Descrição.** Líquido límpido de cor amarelo-pálida-esverdeada com odor de cloro. É suscetível à luz e deteriora gradualmente.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). Acima de 11.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Cálcio.** Transferir 10 g da solução para um 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, em 15 minutos, excede à da preparação padrão obtida transferindo-se 10 ml de solução padrão de cálcio 10 ppm (V.3.2.7) para um béquer de 150 ml e prosseguindo conforme descrito para a amostra a partir de "adicionar 10 ml de água". 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 guardar 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.

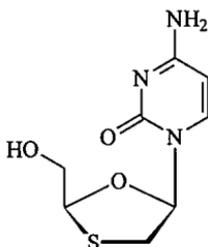
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos, preferencialmente em temperatura abaixo de 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## LAMIVUDINA

*Lammvudinum* $C_8H_{11}N_3O_3S$ 

229,26

(2*R-cis*)-4-Amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolona-5-il]-2(1*H*)-pirimidinona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a branco-amarelado.

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

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão** (V.2.2): 176 °C a 178 °C.

**Poder rotatório específico** (V.2.8): -135° a -146°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,8% (p/v) em metanol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 da lamivudina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 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 líquida de alta eficiência* (V.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 mm); fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de acetato de amônio 0,1 *M* e metanol (95:5).

**Solução teste:** dissolver 15 mg da amostra na fase móvel e diluir a 10 ml.

**Procedimento:** injetar 20  $\mu$ l da *solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A soma das áreas obtidas para os picos secun-

dários, exceto a área do pico principal, não representam mais do que 1,0% da área total dos picos obtidos.

**Água** (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método I). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar exatamente 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octilsilano (5 mm); 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 para  $3,8 \pm$

0,2 com ácido acético glacial e completar o volume para 1 000 ml.

*Fase móvel*: mistura de tampão acetato pH 3,8  $\pm$  0,2 e metanol (95:5)

*Solução amostra*: transferir 20 mg da amostra para balão volumétrico de 50 ml. Dissolver com a fase móvel e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão*: transferir 20 mg de lamivudina padrão para balão volumétrico de 50 ml. Dissolver com a fase móvel e completar o volume com o mesmo solvente.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  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-retroviral.

## 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 e misturar. 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 (V.2.14-3), 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 aguardar desintegração total do comprimido. Deixar em ultra-som 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...".

F. BRAS. IV, 2002

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), 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 da solução de lamivudina padrão na concentração de 0,0015% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3,0%.

## DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 ultra-som 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. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 de 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 a fase móvel e homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade

de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

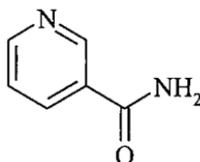
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## NICOTINAMIDA

*Nicotinamidum* $C_6H_6N_2O$ 

122,13

0881.01-5

3-Piridinacarboxi amida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_6N_2O$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou cristais incolores, odor leve característico e de sabor salino ou amargo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, etanol e glicerol, ligeiramente solúvel em éter etílico e clorofórmio.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 128 °C a 131 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada sob sílica-gel, por 4 horas, 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 nicotinamida padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Carbonizar, em cadinho, 0,2 g da amostra. Desenvolve-se odor característico de piridina.

C. Ferver 0,1 g com 1 ml de hidróxido de sódio 2 M. Desprende-se amônia, reconhecida pelo odor característico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19): 6,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/V).

**Cloretos** (V.3.2.1). Utilizar 15 ml de solução a 5% (p/V). No máximo 0,007% (70 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método I). No máximo 0,003% (30 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em dessecador sob pressão reduzida, por 18 horas, em 0,5 g de amostra. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 20 ml de ácido acético glacial, adicionar 5 ml de anidrido acético e homogeneizar. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) como indicador, até

coloração azul-esverdeada. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,213 mg de  $C_6H_6N_2O$ .

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

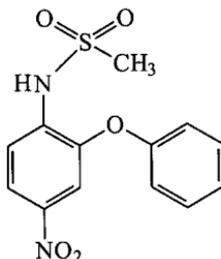
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes herméticos.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Componente da vitamina B.

**NIMESULIDA**  
*Nimesulidum*



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$

308,31

1607.01-4

*N*-(4-nitro-2-fenoxifenil)metanosulfonamida

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ , em relação à substância dessecada.

(p/V) da amostra em hidróxido de sódio 0,01 M, exibe máximos em 212 nm e 392 nm, com valores de absorvância próximos de 1,57 e 1,39, respectivamente.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** 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* (V.2.2): 143 °C a 144,5 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 500 nm, de uma solução 0,004%

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, ativada em estufa por trinta 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 padrão, 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)*.

D. 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.

E. Preparar solução a 0,004% (p/V) da amostra em clorofórmio. Transferir 5 ml dessa solução para tubo de ensaio e adicionar 1 ml do reagente de Marquis SR. Homogeneizar. Aguardar 10 minutos. Desenvolve-se coloração violácea na interface das camadas sulfúrica e clorofórmica.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método III). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Titulação*. Pesar, exatamente, cerca de 0,24 g da amostra e dissolver em 30 ml de acetona. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de hidróxido de sódio 0,01 M equivale a 30,830 mg de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ .

B. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. 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 392 nm, utilizando hidróxido

de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

C. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octadecil-silano (5  $\mu$ m), mantida a 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  $\mu$ g/ml.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de nimesulida padrão, na fase móvel, de modo a obter solução a 20  $\mu$ g/ml.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  na amostra 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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório.

---

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de Marquis SR

*Preparação* - Misturar 4 ml de formaldeído a 40% (V/V) com 100 ml de ácido sulfúrico.

## NIMESULIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}N_2O_3S$ .

## 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* na monografia da *Nimesulida*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 500 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método A de *Doseamento*.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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, agitar por 40 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,002% (p/V), utilizando o mesmo solvente. Preparar a 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  $C_{13}H_{12}N_2O_3S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método C de *Doseamento* da monografia de *Nimesulida*. Preparar *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, acrescentar 60 ml da fase móvel e agitar mecanicamente por 40 minutos. Completar o volume com a fase móvel e filtrar. Diluir sucessivamente, 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}N_2O_3S$  nos comprimidos, a partir das repostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## NITRATO DE PRATA

*Argenti nitrás*AgNO<sub>3</sub>

169,87

1029.01-0

Nitrato de prata

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de AgNO<sub>3</sub>, em relação à substância dessecada.

**Alumínio, cobre, chumbo e bismuto.** Dissolver 1 g da amostra em mistura de 4 ml de amônia concentrada e 6 ml de água. A solução deve ser límpida e incolor.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais grandes incolores, transparentes ou pequenos cristais brancos.

**Resíduo por evaporação.** A 30 ml de uma 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 secar entre 100 °C e 105 °C. A massa do resíduo não deve ser superior a 2 mg (0,3%).

**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 um tubo de ensaio contendo 2 ml de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração azul na zona de contato.

## DOSEAMENTO

Dessecar a amostra, previamente, 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, homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV. Cada ml de tiocianato de amônio 0,1 M SV equivale a 16,987 mg de AgNO<sub>3</sub>.

B. A solução a 2% (p/V) responde às reações do íon prata (V.3.1.1-5)

C. A solução a 2% (p/V) responde às reações do íon nitrato (V.3.1.1-4)

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/V) em água é límpida e incolor.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**Acidez e alcalinidade.** A 2 ml de solução a 4% (p/V) adicionar 0,1 ml de verde de bromocresol SR. Produz-se coloração azul. A 2 ml de solução 10% (p/V) adicionar 0,1 ml de vermelho de fenol SR. Produz-se coloração amarela.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinfecioso.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

## Difenilamina SR

*Preparação* - Dissolver 1 g de difenilamina em 100 ml de ácido sulfúrico.

## NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de  $\text{AgNO}_3$ . A solução é tamponada pela adição de acetato de sódio.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A solução oftálmica responde às reações do íon prata (V.3.1.1-5).

B. A solução oftálmica responde às reações do íon nitrato (V.3.1.1-4).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 4,5 a 6,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução oftálmica é límpida e incolor.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). 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 e 1 ml de sulfato férrico amoniacal SR, homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,02 M SV. 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.

## ÓLEO DE AMENDOIM

*Arachidis oleum*

O óleo de amendoim é o óleo fixo refinado, obtido das sementes de uma ou mais das variedades cultivadas de *Arachis hypogaea* L. - LEGUMINOSAE.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Óleo claro, incolor ou levemente amarelado, viscoso, inodoro ou com ligeiro aroma de nozes. Solidifica a cerca de 2 °C.

**Solubilidade.** Solúvel em tolueno, tetracloreto de carbono e óleos minerais, miscível com éter etílico, clorofórmio e disulfeto de carbono. Pouco solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas

*Densidade relativa* (V.2.5): 0,912 a 0,920.

*Índice de refração* (V.2.6): 1,462 a 1,464, determinado a 40 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Saponificar 5 g da amostra por fervura com 2,5 ml de hidróxido de sódio 7,5 M e 12,5 ml de etanol. 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 gordurosa. Resfriar a mistura, remover os ácidos graxos separados e os dissolver em 75 ml de éter etílico. À solução de éter, adicionar uma solução quente de 4 g de acetato de chumbo em 40 ml de etanol e deixar em repouso por 18 horas. Filtrar o líquido sobrenadante e transferir o precipitado para o filtro com a ajuda 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 fique 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 são livres de 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, logo a seguir, pressionar para secar entre papéis de filtro em uma superfí-

cie fria. Dissolver os ácidos graxos sólidos em 25 ml de etanol 90% (V/V), aquecer moderadamente, resfriar a 15 °C e manter nessa temperatura até que os ácidos graxos tenham cristalizado. Filtrar os ácidos graxos obtidos. Recristalizar com etanol 90% (V/V) a quente, e secar em dessecador a vácuo durante 4 horas. O ácido aracônico assim obtido funde entre 73 °C e 76 °C.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de iodo** (V.3.3.10). 84 a 100.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8.). 185 a 195.

**Matéria insaponificável** (V.3.3.14.). No máximo 1,5%.

**Índice de acidez** (V.3.3.7.). Os ácidos graxos livres presentes em 10 g de amostra requerem, para neutralização, não mais do que 2 ml de hidróxido de sódio 0,02 M *SV*.

**Óleo de algodão.** Misturar 5 ml da amostra em tubo de ensaio com 5 ml de uma mistura de volumes iguais de álcool amílico e enxofre a 1% (p/V) em dissulfeto de carbono. Aquecer a mistura cuidadosamente até que o dissulfeto de carbono seja evaporado e submergir o tubo até um terço de seu comprimento em uma solução saturada de cloreto de sódio fervente. Nenhuma cor avermelhada se desenvolve dentro de 15 minutos.

**Óleo de gergelim.** Agitar a amostra com igual volume de uma mistura de 9 volumes de etanol 90% (V/V) e 1 volume de hidróxido de amônio. Aquecer em banho-maria até a eliminação do etanol e da amônia. Agitar 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.** Saponificar 1 ml de óleo num pequeno frasco com condensador de refluxo, por 5 minutos, com 5 ml de hidróxido de potássio alcoólico 2 M. Adicionar 1,5 ml de ácido acético gla-

cial e 50 ml de etanol 70% (V/V). Aquecer até que a solução fique límpida e resfriar lentamente, medindo a temperatura do líquido com auxílio de um termômetro. Deve ocorrer turvação em temperatura não inferior a 39 °C.

**Ranço.** Agitar 1 ml de solução da amostra a 10% (V/V) em éter etílico com 1 ml de ácido clorídrico e adicionar 1 ml de fluoroglucinol a 0,1% (p/V) em éter etílico. Nenhuma cor vermelha ou rosa se desenvolve.

**Temperatura de solidificação** (V.3.3.3). A mistura seca de seus ácidos graxos solidifica entre 26 °C e 33 °C.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitando exposição ao calor excessivo.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Excipiente.

## ÓLEO DE OLIVA

*Oleum olivae*

Óleo de oliva é o óleo fixo obtido do fruto maduro de *Olea europaea* L. - Oleaceae.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Óleo amarelo pálido ou amarelo esverdeado, com leve odor e sabor característico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em etanol, miscível com clorofórmio, dissulfeto de carbono, éter etílico e éter de petróleo.

### Constantes físico-químicas

*Densidade relativa* (V.2.5): 0,910 a 0,915.

*Índice de refração* (V.2.6): 1,4605 a 1,4635, determinado a 40 °C.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de iodo** (V.3.3.10). 79 a 88.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 190 a 195.

**Índice de acidez** (V.3.3.7). Os ácidos graxos livres presentes em 10 g de amostra requerem, para neutralização, não mais do que 5 ml de hidróxido de sódio 0,1 *MSV*.

**Óleo de algodão.** Misturar 5 ml em um tubo de ensaio, com 5 ml de uma mistura de volumes iguais de álcool amílico e enxofre a 1% (p/V) em dissulfeto de carbono. Aquecer a mistura cuidadosamente até que o dissulfeto de carbono seja expelido, e submergir o tubo até um terço de seu comprimento em uma solução saturada de cloreto de sódio, em ebulição, por 2 horas. A mistura não desenvolve cor avermelhada.

**Óleo de amendoim.** Saponificar 10 g da amostra aquecendo durante 1 hora sob refluxo com 80 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 *M*. Adicionar fenolfaleína a 1% (p/V), neutralizar com ácido acético, e lavar a solução com 120 ml de acetato de chumbo fervente a 9,5% (p/V). Ferver durante 1 minuto. Resfriar em água fria, girando, ocasionalmente, para

o precipitado aderir às paredes do frasco. Decantar o líquido, lavar o precipitado com água fria e remover o acetato de chumbo em excesso. Lavar com etanol 90% (V/V). Adicionar 100 ml de éter etílico, tampar o frasco e deixar em repouso até o precipitado se desintegrar. Conectar o frasco num condensador de refluxo, ferver durante 5 minutos, resfriar para aproximadamente 15 °C e deixar em repouso durante a noite. Filtrar e lavar completamente o precipitado com éter etílico. Transferir o precipitado para funil de separação de 500 ml, com auxílio de éter etílico. Caso reste algum resíduo no filtro, lavá-lo com pequenas porções de ácido clorídrico 3 *M*, alternando com porções de éter etílico. Adicionar ácido clorídrico 3 *M*, até que o total da camada ácida seja de, aproximadamente 100 ml e adicionar éter suficiente para que a camada total desse seja, também, de aproximadamente 100 ml. Agitar a mistura vigorosamente durante vários minutos, deixar separar as fases, retirar a camada ácida e lavar a camada etérea uma vez, agitando com 50 ml de ácido clorídrico 3 *M* e, finalmente, lavar com várias porções de água até que a fase aquosa não seja ácida ao metilorange 0,1% (p/V). Transferir a solução etérea para frasco seco, evaporar o éter, adicionar pequena porção de etanol desidratado. Evaporar em banho a vapor até a secura. Dissolver o resíduo dos ácidos graxos secos, aquecer com 60 ml de etanol 90% (V/V), resfriar lentamente a solução até 15 °C, agitar frequentemente e deixar a solução em repouso a 15 °C por 30 minutos. Nenhum cristal é formado na solução.

**Óleo de gergelim.** Misturar 10 ml de amostra com 10 ml de ácido clorídrico e adicionar 0,1 ml de furfural a 2% (p/V) em etanol. Agitar a mistura vigorosamente durante 15 segundos. Nenhuma coloração rosa aparece na camada ácida após a quebra da emulsão. Se alguma cor aparecer adicionar 10 ml de água e, novamente, agitar a mistura vigorosamente. Na ausência de óleo de gergelim qualquer coloração rosa é evanescente.

**Temperatura de solidificação** (V.3.3.3). A mistura seca dos ácidos graxos solidifica entre 17 °C e 26 °C.

**Metais pesados** (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, resistentes à luz, evitando exposição ao calor excessivo.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CATEGORIA**

Excipiente.

## ÓLEO DE GERGELIM

*Sesami oleum*

Óleo de gergelim é o óleo fixo refinado obtido da semente de uma ou mais variedades cultivadas de *Sesamum indicum* L. - Pedaliaceae.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Óleo amarelo pálido claro, quase inodoro, com gosto suave. Composto principalmente pelos ácidos linoléico e oléico. Solidifica-se a aproximadamente -4 °C.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel a praticamente insolúvel em etanol, miscível com clorofórmio, dissulfeto de carbono, éter de petróleo.

### Constantes físico-químicas

*Densidade relativa* (V.2.5): 0,916 a 0,921.

### IDENTIFICAÇÃO

Agitar 1 ml da amostra, durante 30 segundos, em 10 ml de sacarose a 1% (p/V) em ácido clorídrico. 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** (V.3.3.10). 103 a 116.

**Índice de saponificação** (V.3.3.8). 188 a 195.

**Matéria insaponificável** (V.3.3.14). No máximo 1,5%.

**Índice de acidez** (V.3.3.7). Os ácidos graxos livres presentes em 10 g de amostra requerem, para neutralização, não mais que 2 ml de hidróxido de sódio 0,02MSV.

**Óleo de algodão.** Misturar 5 ml em um tubo de ensaio com 5 ml de mistura de volumes iguais de álcool amílico e enxofre a 1% (p/V) em dissulfeto de carbono. Aquecer cuidadosamente até que o dissulfeto de carbono evapore. Submergir o tubo até um terço da sua profundidade em uma solução saturada de cloreto de sódio em ebulição. Nenhuma coloração avermelhada se desenvolve em 15 minutos.

**Temperatura de solidificação** (V.3.3.3). A mistura seca de seus ácidos graxos solidifica entre 20 °C e 25 °C.

**Metais pesados** (V.3.2.3-Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitando exposição ao calor excessivo.

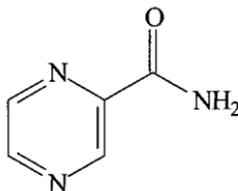
### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CATEGORIA

Excipiente.

**PIRAZINAMIDA**  
*Pyrazinamidum*



$C_5H_5N_3O$

123,11

1003.01-1

Pirazinacarboxamida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_5H_5N_3O$ , em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou praticamente branco. Inodoro ou praticamente inodoro.

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

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 188 °C a 191 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,001% (p/V) preparada em água, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução similar de pirazinamida padrão. A leitura de

absorvância da solução amostra, em 268 nm, não difere em mais que 3% da leitura da solução padrão.

**C.** Dissolver 0,1 g em 5 ml de água. Adicionar 1 ml de sulfato ferroso solução ácida. Produz-se coloração laranja. Adicionar 1 ml de hidróxido de sódio SR. A solução torna-se azul-escuro.

**D.** Ferver 20 mg 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 em água livre de dióxido de carbono e diluir para 50 ml no mesmo solvente. A solução é límpida e incolor.

**Acidez ou alcalinidade.** A 25 ml da solução, obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 0,05 ml de fenotaleína a 1% (p/V) em etanol 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água e *n*-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 a mesma mistura de solventes.

*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 a mesma mistura de solventes.

*Solução (3)*: transferir 10 mg de ácido nicotínico 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 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 da *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *solução (2)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a so-

*lução (3)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo de 0,001% (10 ppm).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de, 0,1 g de pirazina-mida em 50 ml de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,311 mg de  $C_5H_5N_3O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Tuberculostático.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Sulfato ferroso solução ácida

*Preparação* - Dissolver 0,45 g de sulfato ferroso heptaidratado em 50 ml de ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 100 ml com água livre de dióxido de carbono.

## PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_3H_3N_3O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

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 (V.2.14-3), 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som por 15 minutos..."

F. BRAS. IV, 2002

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_3H_3N_3O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirazinamida padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando A (1%, 1cm) = 650, em 268 nm, em água.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_3H_3N_3O$  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. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida com 50 ml de mistura de metanol e clorofórmio (1:9), por 15 minutos. Filtrar, evaporar o filtrado até *secura* e dissolver o resíduo em quantidade suficiente da mistura de solventes, 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 a mesma mistura de solventes.

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 aquela obtida com a *solução (2)* (0,2%).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3,0%.

## DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 ultra-som 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  $C_5H_3N_3O$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1cm) = 650, em 268 nm, em água.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 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 1 000 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 1 000 ml dessa solução.

*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 ultra-som 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 o mesmo solvente.

*Solução padrão*: transferir 50 mg de pirazinamida padrão 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 o mesmo solvente, obtendo solução a 40  $\mu$ g/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  $\mu$ l da *solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 2 500 pratos teóricos. O fator de cauda não deve ser superior a 1,3. Injetar replicatas de 20  $\mu$ l 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.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_5H_3N_3O$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

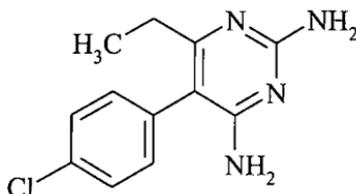
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## PIRIMETAMINA

*Pirimetaminum* $C_{12}H_{13}ClN_4$ 

248,71

1009.01-X

5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinodiamina

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó quase branco e cristalino ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e muito pouco solúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 239 °C a 243 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada 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 pirimetamina padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 padrão.

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. 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 ultra-som por 5 minutos, filtrar e neutralizar o filtrado com ácido nítrico. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

## 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 0,05 ml de fenolftaleína SI. Não é necessário mais do que 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV 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 SV. Desenvolve-se coloração vermelha ou alaranjada.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, propanol, 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 padrão 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 e 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 (V.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. Prepa-

rar solução padrão de sulfato na concentração de 0,001% (10 ppm). No máximo 0,008% (80 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra e dissolver em 25 ml de ácido acético glacial, aquecendo suavemente. Esfriar e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). 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 TERAPÉUTICA

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. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de pirimetamina, 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 (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro da solução padrão.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 25 ml de ácido clorídrico 0,1 M, aquecer em banho-maria por 5 minutos, resfriar, completar, o volume com o mesmo solvente, homoge-

neizar e filtrar. Transferir volume do filtrado equivalente a 2,5 mg de pirimetamina para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, obtendo solução a 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirimetamina padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , se dissolvem em 45 minutos.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, para balão volumétrico de 100 ml, quantidade exatamente pesada do pó equivalente a 25 mg de pirimetamina. 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 e 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 0,00125% (p/V). Preparar solução de pirimetamina padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das solu-

ções resultantes em 272 nm (V.2.14-3), 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  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 316$ , em 272 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

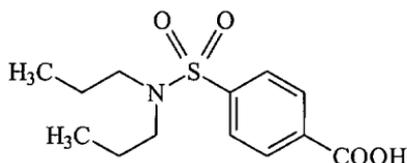
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## PROBENECIDA

*Probenecidum* $C_{13}H_{19}NO_4S$ 

285,36

1043.01-3

Ácido 4-[(dipropilamino)sulfonyl]benzóico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{19}NO_4S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino fino, branco ou quase branco. Praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona e ligeiramente solúvel em clorofórmio e etanol. Solúvel em álcalis diluídos e insolúvel em ácidos diluídos.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 197 °C a 202 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, por 4 horas 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 probenecida padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), da amostra a 0,002% (p/V) em etanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de

onda de solução similar de probenecida padrão e as respectivas absorvâncias, calculadas em relação à substância dessecada, no comprimento de onda de 248 nm, não diferem mais que 3,0%.

C. Dissolver 0,2 g da amostra em um volume mínimo de hidróxido de amônio 2 M e adicionar 3 ml de nitrato de prata a 1,7% (p/V). Produz-se precipitado branco que se dissolve em excesso de hidróxido de amônio 2 M.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** (IV-3). A solução a 10% (p/V) em hidróxido de sódio M é límpida.

**Acidez.** Adicionar 2 g da amostra em 100 ml de água, aquecer em banho de vapor por 30 minutos, resfriar, filtrar e diluir com água para 100 ml. A 25 ml dessa solução, adicionar 1 gota de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. No máximo 0,5 ml é necessário para produzir cor rosa.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de *n*-propanol e hidróxido de amônio M (15:3), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 20 µl de cada uma das soluções preparadas em uma

mistura de etanol e hidróxido de amônio (9:1) descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução da amostra a 10 mg/ml.

*Solução (2)*: solução da amostra a 50 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)* (0,5%).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa, a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em 50 ml de etanol neutralizado, adicionar 5 gotas de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até aparecimento de cor rosa. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 28,536 mg de  $C_{13}H_{19}NO_4S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antigotoso.

## PROBENECIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{19}NO_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a cerca de 0,5 g de probenecida, adicionar 50 ml de etanol, agitar e filtrar. Evaporar o filtrado até cerca de 20 ml, resfriar e acidificar com ácido clorídrico *M*. Remover por filtração os cristais formados e recristalizar com mistura de etanol e água (1:1). Proceder conforme descrito no teste A de Identificação na monografia de *Probenecida*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de probenecida para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 200 ml de ácido clorídrico a 2% (p/V) em etanol, aquecer em banho-maria a 70 °C, por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Resfriar, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 ml do filtrado para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com ácido clorídrico a 2% (p/V) em etanol. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 300 nm, da solução obtida, exibe máximos em 225 nm e 248 nm.

**C.** A mancha principal do cromatograma da solução (1), obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em tamanho, cor e posição àquela obtida com a solução (3).

**D.** Os cristais obtidos no teste A de Identificação fundem-se entre 196 °C e 200 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

**F. BRAS. IV, 202**

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

**Meio de dissolução:** fluido intestinal simulado sem pancreatina pH  $7,5 \pm 0,1$ , 900 ml

**Aparelhagem:** pás, 50 rpm

**Tempo:** 30 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar volume suficiente do meio de dissolução, filtrar e diluir em hidróxido de sódio 0,1 *M* até concentração adequada. Medir a absorvância das soluções em 244 nm (V.2.14-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{19}NO_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de probenecida padrão na concentração de 0,002% (p/V) preparada em hidróxido de sódio 0,1 *M*.

**Tolerância:** não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{19}NO_4S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de 1-propanol e amônia *M* (90:18) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, as soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução(1):** agitar quantidade de pó dos comprimidos equivalente a 0,2 g de probenecida com 10 ml de mistura de amônia *M* e etanol (1:9). Filtrar. Aplicar 5 µl.

**Solução(2):** diluir 1 ml da solução(1) para 100 ml com mistura de amônia *M* e etanol (1:9). Aplicar 5 µl.

**Solução(3):** dissolver 25 mg de probenecida padrão em mistura de amônia *M* e etanol (1:9) e completar o volume para 5 ml. Aplicar 20 µl.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a solução (1), diferente da mancha prin-

cial, não é mais intensa que aquela obtida com a solução (2).

#### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de probenecida para balão volumétrico de 50 ml e adicionar 30 ml de ácido clorídrico a 2% (p/V) em etanol. Deixar em ultra-som por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Resfriar, completar o volume com o mesmo solvente 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 em 248 nm (V.2.14-3) usando ácido clorídrico a 2% (p/V) em etanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{19}NO_4S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

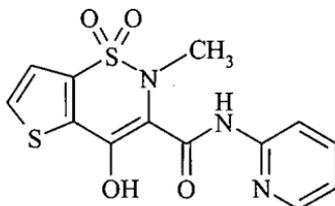
---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Fluido intestinal simulado sem pancreatina pH  $7,5 \pm 0,1$

*Preparação* - Transferir 6,8 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1 000 ml, dissolver em 250 ml de água. Adicionar 77 ml de hidróxido de sódio 0,2 M e 500 ml de água. Ajustar o pH da solução resultante para  $7,5 \pm 0,1$  com hidróxido de sódio 0,2 M. Completar o volume com água e homogeneizar.

**TENOXCICAM**  
*Tenoxicamum*



$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

337,38

1656.01-5

1,1-Dióxido de 4-hidroxi-2-metil-*N*-(2-piridinil)-2*H*-tieno[2,3-*e*]-1,2-tiazino-3-carboxamida.

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó amarelo e cristalino.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em diclorometano, muito pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão** (V.2.2): 208 °C a 210 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 tenoxicam padrão, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro obtido no estado sólido apresentar diferenças, dissolver a amostra e o padrão separadamente, em quantidade mínima de diclorometano. Evaporar em banho-maria até secura e realizar novos espectros utilizando os resíduos.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, metanol, acetona e diclorometano (5:5:20:70), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,4 g de amostra em mistura de amônia concentrada e metanol (4:96). Diluir para 5 ml com a mesma mistura de solventes.

**Solução (2):** diluir 1 ml da *solução (1)* em 20 ml de mistura de amônia concentrada e metanol (4:96). Diluir 1 ml desta solução para 20 ml com a mesma mistura de solventes.

**Solução (3):** dissolver 20 mg de tenoxicam padrão e 20 mg de ácido salicílico padrão em mistura de amônia concentrada e metanol (4:96). Diluir para 5 ml com a mesma mistura de solventes.

**Solução (4):** dissolver 20 mg de 2-aminopiridina em mistura de amônia concentrada e metanol (4:96). Diluir para 5 ml com a mesma mistura de solventes. Transferir 2 ml dessa solução para balão volumétrico

de 50 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 correspondente à 2-aminopiridina no cromatograma obtido com a *solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *solução (4)* (0,2%). Qualquer mancha secundária no cromatograma obtido com a *solução (1)*, diferente da mancha principal e da mancha correspondente à 2-aminopiridina, não é mais intensa do que a mancha obtida com a *solução (2)* (0,25%). O teste é válido somente se o cromatograma obtido com a *solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, 0,25 g da amostra e dissolver em 70 ml de ácido acético glacial e 5 ml de ácido fórmico anidro. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5). Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV é equivalente a 33,740 mg de  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

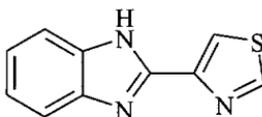
Água (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório.

**TIABENDAZOL**  
*Tiabendazolium*



$C_{10}H_7N_3S$

201,25

1181.01-7

2-(1,3-Tiazol-4-il)-1H-benzimidazol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_7N_3S$ , em relação à substância anidra.

solução exibe máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

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).

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em clorofórmio, em etanol e em éter etílico. Dissolve-se em ácidos minerais diluídos.

D. Dissolver 10 mg da amostra em 5 ml de ácido clorídrico *M*, adicionar 5 mg de dicloridrato de dimetil *p*-fenilenodiamina e agitar até dissolver. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó, misturar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 ml de solução recém preparada de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul ou azul-violeta.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 296 °C a 303 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**ENSAIOS DE PUREZA**

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 do tiabendazol padrão, preparado de maneira idêntica.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizar 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.

B. Pesar 25 mg da amostra, dissolver em ácido clorídrico 0,1 *M* e diluir, sucessivamente, no mesmo solvente até obter concentração de 0,005% (p/V). O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) desta

*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 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 no cromatograma obtida com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (4)* (1,0%). Apenas uma mancha é mais intensa que a obtida no cromatograma com a *solução (5)* (0,4%).

**Metais pesados (V.3.2.3 - Método II).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (V.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,15 g da amostra em 30 ml ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5) ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) 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  $C_{10}H_7N_3S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÉUTICA

Anti-helmíntico.

## TIABENDAZOL COMPRIMIDOS

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 (V.2.14-3), 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 ao do pico principal do cromatograma 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 dicloridrato de dimetil *p*-fenilenediamina e agitar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó, misturar, aguardar por 2 minutos e adicionar 10 ml de solução de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul intensa ou violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*.

## DOSEAMENTO

A. Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,15 g de tiabendazol e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Tiabendazol*.

B. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de tiabendazol, adicionar 75 ml de ácido clorídrico 0,1 *M*, aquecer em banho-maria, por 15 minutos, agitando ocasionalmente, esfriar, completar 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. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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, 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 2.000 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 1 000 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.

**Solução padrão**: dissolver quantidade de tiabendazol padrão, exatamente pesada, em ácido clorídrico 0,1 *M* e realizar diluições quantitativas 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. 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 cromatogra-

mas e medir as áreas dos 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

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 (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no *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. Dispersar quantidade da pomada equivalente a 10 mg de tiabendazol em 5 ml de ácido clorídrico *M*, adicionar 5 mg de dicloridrato de dimetil *p*-fenilenediamina e agitar até completa homogeneização. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó, agitar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 ml de solução de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul ou azul-violeta.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1000 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar quantidade de pomada equivalente a 50 mg de tiabendazol, transferir para funil de separação de 250 ml. Dissolver em 50 ml de éter etílico e extrair por 4 vezes com 40 ml de ácido clorídrico 0,1 *M*. Reunir o extrato aquoso em balão de 250 ml. Aquecer levemente o extrato aquoso para eliminar resíduos de éter, 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 a solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 302 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_7N_3S$  na pomada a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TIABENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

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 (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método A 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 B de *Doseamento*, corresponde ao 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 dicloridrato de dimetil *p*-fenileno-diamina 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* (V.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 ressus-pender após agitação.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumprir o teste.

**pH** (V.2.19). 3,4 a 4,2.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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, 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 em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_7N_3S$  na suspensão oral, a partir das leituras obtidas.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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, mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

**Tampão fosfato pH 3,1:** dissolver 13,8 g de fosfato de sódio monobásico em 2000 ml de água. Ajustar o pH da solução com ácido fosfórico para  $3,1 \pm 0,05$ .

**Fase móvel:** mistura de tampão fosfato pH 3,1 e metanol (65:35).

**Solução amostra:** transferir, para balão volumétrico de 250 ml, volume exatamente medido de suspensão oral, equivalente a 0,5 g de tiabendazol, com-

pletar 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 e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade de tiabendazol padrão, exatamente pesada, em ácido clorídrico 0,1 M e realizar diluições quantitativas 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 superior a 2. O desvio padrão rela-

tivo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_7N_3S$  na suspensão oral 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.

## UVA-URSI

*Uvae ursi folium*

*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel –  
ERICACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas inteiras e secas contendo, no mínimo, 5,5% de derivados de hidroquinonas expressos em arbutina.

### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Arbutus uva-ursi* L.

### SINONÍMIA VULGAR

Uva-ursina.

### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem odor levemente aromático, semelhante ao do chá e sabor adstringente e um tanto amargo.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas inteiras, coriáceas, rígidas e quebradiças, obovadas, oblongo-espatuladas ou elípticas, de 1,2 cm a 3,0 cm de comprimento e 0,5 cm a 1,5 cm de largura; ápice obtuso ou arredondado, às vezes aparentemente emarginado, margens inteiras e levemente revolutas, base cuneiforme e atenuada em um curto pecíolo, de 0,3 cm a 0,5 cm de comprimento. Face adaxial de cor verde escura ou verde-oliva e castanho-esverdeado, glabra e brilhante, cerosa, finamente reticulada, com nervuras fortemente depressas. Face abaxial verde-amarelada a verde-pálido-acinzentada, glabra a levemente pubescente em folhas jovens, com tricomas pequenos e simples no pecíolo e sobre as nervuras principal e secundárias. As nervuras são finamente reticuladas, mais salientes na face abaxial do que na adaxial, sendo as principais escuras. Fratura curta.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal as células da face adaxial da epiderme da lâmina foliar são poligonais-retilíneas a retangulares. Nesta mesma vista, a face abaxial da epiderme exhibe células poligonais, menores do que as da face adaxial, apresentando estômatos ciclocíticos com 6 a 11 células subsidiárias, cujas células-

guarda têm tamanho muito maior (cerca de 40 µm a 50 µm de comprimento) do que aquelas. São visíveis gotas de lípidios. A cutícula, na face adaxial, é lisa e muito espessa e pode apresentar fendas irregulares que chegam à parede periclinal externa das células da epiderme. Na face abaxial, a cutícula mostra-se interrompida por espaços circulares correspondentes aos poros dos estômatos. Em secção transversal, a face adaxial da epiderme é formada por células achatadas. As paredes periclinais externas são mais espessas do que as anticlinais, possuindo espessamento cuticular considerável. Os campos de pontuações primários raramente são visíveis. São visíveis gotas de lípidios e não ocorrem estômatos. A face abaxial da epiderme, em secção transversal, mostra cutícula espessa, a qual é interrompida pela abertura dos estômatos. O átrio externo é muito grande. Às vezes, a antecâmara está recoberta de cera. As folhas jovens podem apresentar, na epiderme abaxial, tricomas tectores unicelulares cônicos, frequentemente curvos. O mesófilo apresenta simetria dorsiventral, é muito rico em cristais prismáticos de oxalato de cálcio e é formado por 3 a 5 camadas de células paliçádicas, tendo cada camada espessura diferente, dando ao tecido um aspecto algo irregular. O parênquima esponjoso possui células braciiformes, frouxas, onde se distribuem feixes vasculares secundários e terciários. Estes são revestidos de fibras, acompanhadas de extensão de bainha parenquimática, para ambas as faces, formada por células alongadas no sentido longitudinal, contendo cristais isolados. A nervura principal é plano-convexa do tipo colateral, em arco aberto, apresentando, em ambas as faces, um colênquima angular bem desenvolvido, com numerosos cristais prismáticos de oxalato de cálcio. O floema apresenta células parenquimáticas com muitos cristais, possui grande número de camadas e é limitado por algumas fibras. O pecíolo, em secção transversal, é plano-convexo, apresentando cutícula bastante espessa, epiderme com tricomas simples, estômatos e células fundamentais com as paredes periclinais externas espessas. O parênquima fundamental possui células com paredes espessadas e preenche quase que a totalidade desta região, exceto nas porções laterais do feixe vascular maior, onde encontra-se o aerênquima. Este

tecido distribui-se geralmente mais próximo à face adaxial e possui células semelhantes ao parênquima fundamental, porém, de maior volume. Ocorrem de um a três feixes vasculares, sendo o central bem mais desenvolvido do que os demais e do tipo colateral fechado. Compostos fenólicos são encontrados no parênquima fundamental, aerênquima, floema e, em menor quantidade, no xilema; a maior concentração ocorre no colênquima, que ocupa toda a região subepidérmica. Por adição de solução de cloreto férrico SR os tecidos coram de negro-azulado.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração amarela a oliva-claro, raro verde-escura; fragmentos de cutícula isolada e com fendas; cutícula com interrupções, de forma circular, nos locais onde ocorrem os estômatos; fragmentos de células epidérmicas mostrando a espessa cutícula são comuns; fragmentos de epiderme com células poligonais de paredes espessas sem estômatos, caracterizando a face adaxial ou fragmentos com estômatos ciclocíticos, como descritos para a face abaxial; células da epiderme da face abaxial menores do que as da face adaxial, quando em vista frontal; paredes anticliniais com campos de pontoações primários pouco visíveis; tricomas simples, unicelulares, curtos, retos ou sinuosos ou seus fragmentos; fragmentos da epiderme da face abaxial em vista frontal podem mostrar cicatrizes da base dos tricomas; sob a epiderme, freqüentemente ficam visíveis restos de células clorofiladas; fragmentos da lâmina em secção transversal inteiros são raros; ocasionalmente são visíveis os parênquimas paliádico e esponjoso, contendo pigmentos castanho-alaranjados; fragmentos das nervuras principal e secundárias em secção transversal com pigmentos; fragmentos de feixes vasculares mostrando elementos helicoidais, unidos a fibras estreitas e lignificadas, associadas com fibras cristalíferas contendo prismas monoclinicos de oxalato de cálcio, de até 30 µm de comprimento; cristais prismáticos de oxalato de cálcio, em células parenquimáticas dos feixes vasculares ou livres, de tamanho variável, os menores freqüentemente formando pequenos agrupamentos; grupos de fibras de paredes espessas, lignificadas e com poucas pontoações, são freqüentemente associados a células parenquimáticas contendo prismas de oxalato de cálcio; grupos de traqueídes e elementos de vaso; fibras isoladas, de forma irregular com pontoações conspícuas; fragmentos de células com substância pardo-amarelada, que por adição de solução de cloreto férrico SR, cora de negro-azulado.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e acetato de etila, clorofórmio, ácido fórmico e água (90:19:12:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µl da solução (1) e 3 µl da solução (2), preparadas recentemente, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 0,5 g da droga pulverizada para balão de fundo redondo. Acrescentar 5 ml de mistura de metanol e água (1:1). Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 10 minutos. Filtrar para um balão volumétrico de 5 ml, lavando o filtro com a mesma mistura de solventes. Resfriar à temperatura ambiente e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: dissolver 5 mg de arbutina, 5 mg de ácido gálico e 5 mg de hidroquinona em 2 ml de metanol, separadamente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e recolocá-la na cuba para desenvolver novamente. Secar até total evaporação do ácido fórmico. Nebulizar com 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 1% (p/V) em metanol e colocar a placa sob vapor de amônia. O cromatograma da solução (1) apresenta uma mancha de coloração entre azul e violeta correspondente à arbutina (Rf de aproximadamente 0,30), outra na metade superior da placa, de coloração variando de marrom a cinza escuro correspondente ao ácido gálico (Rf de aproximadamente 0,90) e uma mancha marrom acima daquela do ácido gálico, fracamente observada, correspondente à hidroquinona (Rf de aproximadamente 0,95).

B. Misturar 0,1 g da droga pulverizada com 10 ml de ácido clorídrico SR e aquecer até ebulição. Resfriar e transferir para um funil de separação. Extrair com 10 ml de éter etílico. Transferir a fração etérea para erlenmeyer e deixar em banho-maria com uma lâmina de microsublimação. O sublimado, por adição de 0,5 ml de nitrato de prata amoniacal SR, se colore de preto.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 5%, como fragmentos de ramos.

**Determinação de água** (V.4.2.3). No máximo 9%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 5%.

## DOSEAMENTO

## Derivados de hidroquinona

Transferir, exatamente, 0,4 g da droga pulverizada para balão de fundo redondo. Acrescentar 50 ml de água e aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 30 minutos. Esfriar e transferir para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com água. Após sedimentação, transferir 5 ml do sobrenadante para funil de separação e acrescentar 45 ml de água, 1 ml de aminopirazolona a 2% (p/V) em água, 0,5 ml de nitrato de prata amoniacal SR e 1 ml de ferricianeto de potássio a 8% (p/V) em água. Agitar, deixar em repouso por 5 minutos e extrair com 25 ml de clorofórmio. Filtrar a fase clorofórmica em algodão previa-

mente embebido em clorofórmio e transferir para um balão volumétrico de 100 ml. Repetir a extração com três porções de 25 ml de clorofórmio. Reunir as frações clorofórmicas no mesmo balão volumétrico e completar o volume com clorofórmio. Medir a absorvância em 455 nm (V.2.14-3), utilizando clorofórmio para ajuste do zero. O conteúdo em derivado de hidroquinona é calculado como arbutina anidra, com absorvância específica  $A$  (1%, 1cm) = 648, de acordo com a equação:

Em que

$A$  = absorvância medida;

$m$  = massa da droga considerando a determinação de água (g).

$$\% \text{ arbutina} = \frac{A \times 500}{648 \times m}$$

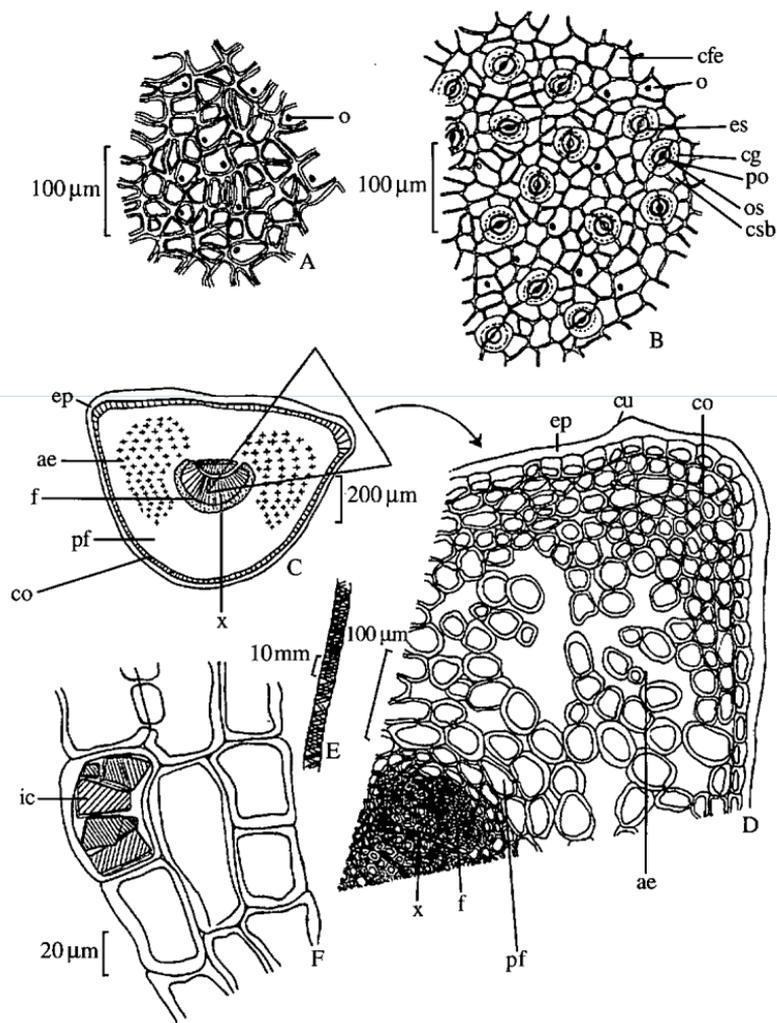
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

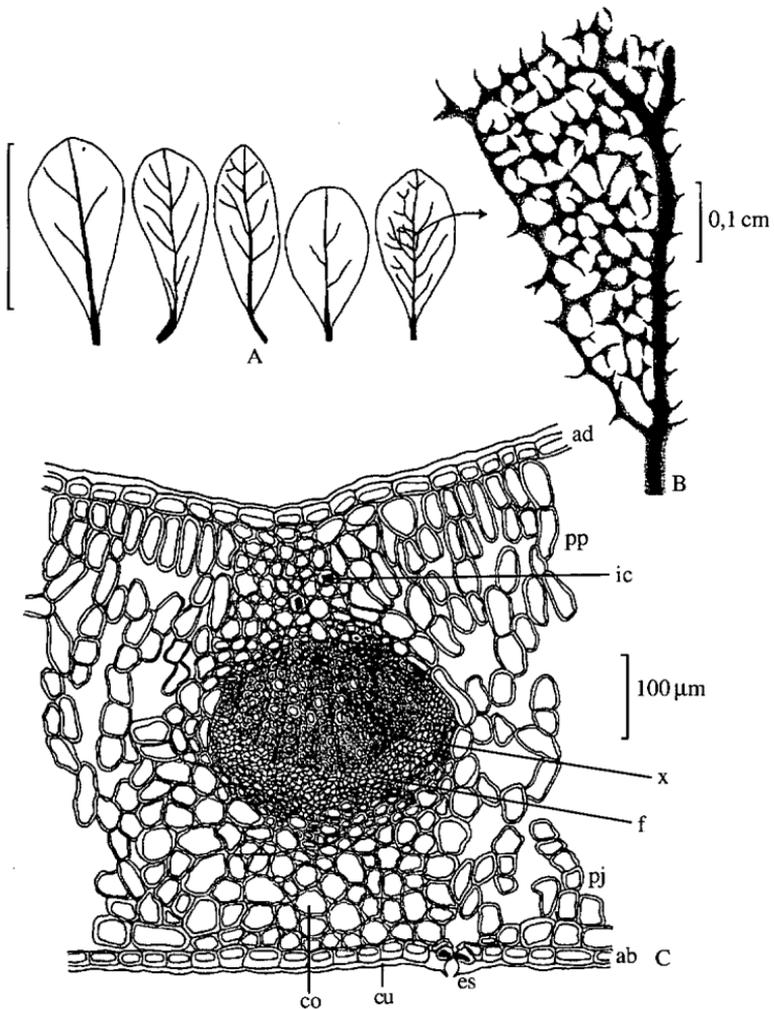
Nitrato de prata amoniacal SR

Preparação - Transferir 2,5 g de nitrato de prata para balão volumétrico de 100 ml e adicionar 80 ml de água. Gotejar, sob agitação, hidróxido de amônio 6 M até que o precipitado se solubilize. Completar o volume com água.



*Arcostaphylos uva-ursi* - Uva-ursi

**Figura 1:** *Arcostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel - A. variação da lâmina foliar: obovada, oblongo-espatalada ou elíptica; B. detalhe da nervação foliar da face adaxial de um segmento da lâmina, em vista frontal, indicado em A; C. região da nervura principal em secção transversal; ab: face abaxial; ad: face adaxial; co: colênquima; et: cutícula; es: estômato; f: floema; ic: idioblasto cristalífero; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliçádico; x: xilema. Escalas e correspondências: 2 cm (A), 0,1 cm (B) e 100 µm (C).



*Arctostaphylos uva-ursi* - Uva-ursi

**Figura 2:** *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel - A. células epidérmicas da face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal; B. células epidérmicas da face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal, com estômatos cicloclíticos; cfe: célula fundamental epidérmica; cg: célula-guarda; csb: célula subsidiária; es: estômato; os: ostíolo; po: poro; C. aspecto geral da região do pecíolo, em secção transversal; ae: aerenquima; co: colênquima; ep: epiderme; f: floema; pf: parênquima fundamental; x: xilema; D. detalhe de uma porção do pecíolo, em secção transversal, assinalado em C; ae: aerenquima; co: colênquima; ct: cutícula; ep: epiderme; f: floema; pf: parênquima fundamental; x: xilema; E. detalhe de um elemento de vaso com espessamento helicoidal; F. detalhe de células parenquimáticas e prismas de oxalato de cálcio; ic: idioblasto cristalífero. Escalas e correspondências: 100µm (A, B, D), 200 µm (C), 10 µm (E) e 20µm (F).

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS  
NA PARTE II**

## GLICEROL (GLICERINA) SUPOSITÓRIO

Contém, no mínimo, 75,0% e, no máximo, 90,0% da quantidade declarada de  $C_3H_8O_3$ . Contém estearato de sódio.

Água (V.2.20.1). No máximo 15,0%.

## 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 num béquer. Evaporar em banho-maria até secura. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo disperso em óleo mineral apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativa daqueles observados no espectro de ácido esteárico preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 1 g de borato de sódio em 100 ml de água, adicionar 25 gotas de fenolftaleína SI e homogeneizar. Em um tubo de ensaio contendo 0,5 ml desta solução adicionar 2 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 (V.1.1).** Cumpre o teste.

## 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 5% (V/V) e 60 ml de periodato de potássio 0,1% (p/V) acidificado com 3 a 5 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.

**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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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% (T) da quantidade declarada de  $C_6H_8O_6$  se dissolvem em 45 minutos.

**DOSEAMENTO**

**A. Por Titulação.** 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. Por Titulação.** 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 solução de ferroína, 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.

---

### XII.1. INDICADORES

#### Solução de ferroína

*Preparação* - Dissolver 0,7 g de sulfato ferroso e 1,76 g de cloridrato de fenantrolina em 70 ml de água e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente. Armazenar em recipientes bem fechados.

### XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

#### Sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV

*Preparação* - Dissolver 65 g de sulfato cérico amoniacal em mistura de 30 ml de ácido sulfúrico e 500 ml de água. Esfriar e completar o volume com água para 1 000 ml.

*Padronização* - Dissolver 80 mg de trióxido de arsênio em 15 ml de hidróxido de sódio 0,2 M, aquecendo se necessário. Adicionar 50 ml de ácido sulfúrico M, 0,15 ml de tetróxido de ósmio 0,25% (p/V) e 0,1 ml de solução de ferroína. Titular com sulfato cérico amoniacal 0,1 M até mudança de coloração. Cada ml de sulfato cérico amoniacal 0,1 M equivale a 4,496 mg de trióxido de arsênio.

## ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL

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

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Diluir volume da solução injetável em etanol, até obter concentração de 2% (p/V) e filtrar. Prosseguir conforme descrito nos testes A e B de *Identificação* na monografia de *Ácido ascórbico*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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, se necessário, de modo a obter solução de ácido ascórbico a 5 mg/ml.

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

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 solução injetável responde às reações do íon sódio (V.3.1.1-5)

**D.** Transferir volume de amostra 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.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.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 produz-se turvação no intervalo de 1 minuto.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 1,2 EU/mg de ácido ascórbico.

### DOSEAMENTO

**A.** Por *Titulação*. Transferir para erlenmeyer volume da solução injetável equivalente a 0,2 g de ácido ascórbico. Adicionar 100 ml de água isenta de dióxido de carbono e prosseguir conforme descrito no *Doseamento* na monografia de *ácido ascórbico*, a partir de "...e 25 ml de ácido sulfúrico 10% (p/V)".

**B.** Por *Titulação*. Transferir volume da solução injetável ou de solução previamente diluída do medicamento equivalente a 50 mg de ácido ascórbico para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 20 ml de ácido metafosfórico-acético SR, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir alíquota desta solução equivalente a 2 mg de ácido ascórbico, para um 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 na solução injetável a partir do título da solução padrão de diclorofenol indofenol.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## 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 (1:1) de alizarina a 0,1% (p/V) e nitrato de zircônio a 0,1% (p/V) em ácido clorídrico 7 M. Desenvolve-se coloração amarela.

**B.** Se 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 (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,0.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3).

**Solução amostra:** diluir a solução oral, em água, de modo a obter concentração de cerca de 1 mg de fluoreto por litro.

**Solução padrão:** preparar solução padrão de mesma concentração e mesmo solvente da solução amostra.

**Solução A:** pesar, exatamente, cerca de 0,958 g de dissulfonato de 2-(*p*-sulfofenilazo)-1,8-diidroxi-3,6-naftaleno de sódio (ácido 4,5-diidroxi-3-(*p*-sulfofenilazo)-2,7-naftalenodissulfônico trissódico) e dissolver em água. Completar o volume para 500 ml com o mesmo solvente. A solução é estável por 1 ano se protegida da luz.

**Solução B:** pesar, exatamente, cerca de 0,133 g de cloridrato de zircônio octaidratado,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ , e dissolver em 25 ml de água. Adicionar 350 ml de ácido clorídrico concentrado e completar o volume para 500 ml com água.

**Solução C:** misturar volumes iguais de solução A e solução B. Esta mistura é estável por 2 anos.

**Procedimento:** separadamente adicionar, para cada 10 ml da amostra e para cada 10 ml do padrão, 1 ml da solução A e 1 ml da solução B, ou 2 ml da solução C e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 580 nm, utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de NaF na solução oral comparando as leituras obtidas, da solução amostra, com a da solução padrão.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e ácido fórmico 96% (90.5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ l 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 (19:1), deixar em banho-maria durante 1 a 2 minutos, esfriar e filtrar.

**Solução (2):** preparar solução de mebendazol padrão a 10 mg/ml em mistura de clorofórmio e ácido fórmico (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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 isopropanol. Homogeneizar e filtrar. Di-

luir, sucessivamente, em isopropanol, 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 (V.2.14-3), utilizando mistura de ácido fórmico e isopropanol (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 (V.1.5)

**Meio de dissolução:** ácido clorídrico 0,1 M, contendo de 0,5% a 1,0% de lauril sulfato de sódio, 900 ml  
**Aparelhagem:** pás, 75 rpm  
**Tempo:** 120 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com o próprio meio de dissolução até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 248 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente 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 padrão na concentração de 0,0005% (p/V), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  se dissolvem em 120 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/comprimido.

## DOSEAMENTO:

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 isopropanol. 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 volu-

me com isopropanol e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm (V.2.14-3), utilizando mistura de ácido clorídrico 0,1 M e isopropanol (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. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3).**

**Solução padrão:** transferir 20 mg de mebendazol padrão para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 90 ml de clorofórmio e 2 ml ácido fórmico a 10% (V/V). Agitar até completa dissolução e completar o volume com isopropanol. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 200 ml. Completar o volume com isopropanol e homogeneizar.

**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 M e ácido fórmico a 10% (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 isopropanol e homogeneizar. Transferir 5 ml da solução para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com isopropanol e homogeneizar.

**Branco:** transferir 45 ml de clorofórmio para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 1 ml de ácido fórmico a 10% (V/V), completar com isopropanol e homogeneizar. Transferir 5 ml da solução para balão volumétrico de 100 ml, completar com isopropanol e homogeneizar.

Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando o 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 líquida de alta eficiência (V.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 octadecil-silano, mantida à 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 padrão, exatamente pesados, para balão volumétrico 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 2 500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não deve ser maior de 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 15 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

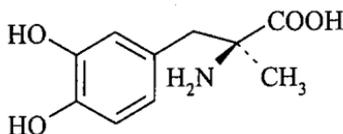
Em recipientes perfeitamente fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**TEXTOS QUE SUBSTITUEM  
OS PUBLICADOS, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE II**

**METILDOPA**  
*Methyldopum*



$C_{10}H_{13}NO_4$   
 $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

211,22  
238,24

0817.01-5

3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-*L*-tirosina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{13}NO_4$ , em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou branco amarelado ou cristais incolores ou quase incolores.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, metanol e ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico e solventes orgânicos. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico (V.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 (V.2.14-4) 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 metildopa padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 2 mg da amostra em 2 ml de água e adicionar 0,2 ml de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração verde que passa a violeta-azulada pela adição de 0,1 g de hexametilenotetramina.

**C.** Dissolver cerca de 5 mg da amostra na mistura de 5 ml de ácido clorídrico *M* e 5 ml de água. Adicionar 0,1 ml de nitrito de sódio a 10% (p/V) contendo molibdato de amônio a 10% (p/V). Desenvolve-se coloração amarela que passa a castanho-avermelhada pela adição da solução concentrada de hidróxido de sódio SR.

**D.** Dissolver cerca de 0,5 g da amostra em 1 ml de água e 1 ml de piridina. Adicionar 0,5 g de cloreto de nitrobenzoila. Aquecer até ebulição. Adicionar, sob agitação, 0,2 ml de carbonato de sódio anidro a 10,6% (p/V). Desenvolve-se coloração laranja ou âmbar.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Limite de 3-metoximetildopa.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando celulose cromatográfica, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de *n*-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):** 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 5 mg de 3-metoximetildopa padrão para balão volumétrico de 50 ml. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar sob ar aquecido. Nebulizar com *p*-nitroanilina e nitrato de sódio SR e secar sob ar aquecido. Nebulizar com carbonato de sódio a 20% (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)* (0,5%).

**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 SV até o desenvolvimento da cor amarela. Não mais que 0,5 ml de titulante são gastos.

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método II).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

**Água (V.2.20.1).** Determinar em 0,2 g da amostra. Entre 10% e 13%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 25 ml de ácido acético glacial, aquecendo se necessário. Adicionar 0,1 ml de cloreto de metilrosanilíneo SI (cristal violeta) e 50 ml de acetonitrila. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem para azul (V.3.4.5). Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,122 mg de  $C_{10}H_{13}NO_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Cloreto de alumínio SR

**Preparação** - Misturar 2 partes de cloreto de alumínio em 3 partes de água (p/V). Tratar a mistura com carvão ativado, filtrar e, se necessário, ajustar o pH para 1,5 com hidróxido de sódio a 1% (p/V).

### *p*-Nitroanilina e nitrato de sódio SR

**Preparação** - Dissolver 0,3 g de *p*-nitroanilina em 100 ml de ácido clorídrico 10 M (*solução A*). Dissolver 2,5 g de nitrato de sódio em 50 ml de água (*solução B*). Misturar 90 ml da *solução A* e 10 ml da *solução B* no momento do uso.

## 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. Pesar quantidade de pó equivalente a 10 mg de metildopa e adicionar 3 gotas de hidrato de tricetoidrindo a 0,4% (p/V). Após 15 minutos desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar 3 gotas de água. A coloração passa a castanho-amarelada pálida.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade de 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml  
*Aparelho:* pás, 50 rpm  
*Tempo:* 20 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias

das soluções em 280 nm (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,005% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}NO_4$  se dissolvem em 20 minutos.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de 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 padrão, transferir para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com ácido sulfúrico 0,05 M e homogeneizar. Transferir 5 ml das soluções padrão e amostra para balões volumétricos de 100 ml. Adicionar, a cada balão, 5 ml de tartarato ferroso SR e completar o volume com tampão acetato de amônio SR. Preparar o branco transferindo 5 ml de água para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com tampão acetato de amônio SR. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 520 nm (V.2.14-3) 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.

---

**XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Tartarato ferroso SR**

*Preparação* - Dissolver 1g de sulfato ferroso, 2 g de tartarato de sódio e potássio e 0,1 g de bissulfito de sódio em água. Completar o volume para 100 ml com água. Preparar no momento do uso.

**XII.4. TAMPÕES****Tampão de acetato de amônio SR**

*Preparação* - Dissolver 50 g de acetato de amônio em 1 000 ml de etanol a 20% (V/V). Ajustar o pH para 8,5 com hidróxido de amônio 6 M.

**TEXTOS QUE SUBSTITUEM  
OS PUBLICADOS, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE II**

## ÍNDICE

### A

Absorção atômica, espectrofotometria .....	V.2.13	(1988)
Ação, uso e doses .....	IV	(1988)
Acetaldeído a 100% .....	XII.2	(1988)
Acetato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Acetato de amônio .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 M .....	XII.2	(1988)
Acetato de celulose .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) triidratado .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1% .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável .....	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona .....	XII.2	(1988)
Acetato de etila .....	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio .....	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de potássio .....	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de zinco .....	XII.2	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos. ....	V.3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Acetilacetona .....	XII.2	(1988)
Acetona .....	XII.2	(1988)
Acetona desidratada .....	XII.2	(1988)
Aciclovir .....	172	(2002)
Aciclovir, comprimidos .....	172.1	(2002)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 M .....	XII.2	(1988)
Ácido acético M .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 M .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 M .....	XII.2	(1988)
Ácido acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido acetilsalicílico .....	173	(2002)
Ácido acetilsalicílico, comprimidos .....	173.1	(2002)
Ácido ascórbico .....	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico .....	129	(2001)
Ácido ascórbico, comprimidos .....	129.1	(2002)
Ácido ascórbico, solução injetável .....	129.2	(2002)

Ácido benzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M SV .....	XII.3	(2000)
Ácido clorídrico 2 M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido crômico .....	XII.2	(1988)
Ácido edético .....	XII.2	(1988)
Ácido esteárico .....	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido fórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% em n-propílico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico 6 M .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico M .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 M SV em ácido acético glacial .....	XII.3	(2000)
Ácido perclórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido salicílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sórbico .....	2	(1996)
Ácido sulfanílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M SV .....	XII.3	(2000)
Ácido sulfuroso .....	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico .....	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	130	(2001)
Água, determinação .....	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação .....	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades .....	IV	(1988)
Água de bromo SR .....	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono .....	XII.2	(1988)
Águas aromáticas .....	IV	(1988)
Alaranjado de metila I .....	XII.1	(1988)

Alaranjado de xilenol I .....	XII.1	(1988)
Albendazol .....	131	(2001)
Albendazol, comprimidos .....	131.1	(2001)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alcaçuz .....	75	(2000)
Álcool, determinação .....	V.3.4.8	(1988)
Álcool isopropílico .....	XII.2	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Alizarina I .....	XII.1	(1988)
Allura red AC ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
Alopurinol .....	132	(2001)
Alopurinol, comprimidos .....	132.1	(2001)
Alumínio, ensaio-limite .....	V.3.2.10	(2001)
Alumínio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alumínio, titulação por complexometria .....	V.3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185 .....	XII.2	(1988)
Amaranto .....	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio .....	4	(1996)
Amarelo alimento 3 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Amarelo alimento 4 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
Amarelo crepúsculo .....	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio .....	6	(1996)
Amarelo de alizarina GGI .....	XII.1	(1988)
Amarelo de dimetila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de metanila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I .....	XII.1	(1988)
Amarelo titan I .....	XII.1	(1988)
Ambiente, animais de laboratório .....	XIII.2.2	(1988)
Amido .....	7	(1996)
Amido I .....	XII.1	(1988)
Amido SR .....	XII.2	(1988)
Amido iodetado .....	XII.1	(1988)
Amido solúvel .....	XII.2	(1988)
Amidos .....	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Aminoácidos, análise .....	V.3.4.9	(1988)
Aminofenazona .....	XII.2	(1988)
Aminofilina .....	174	(2002)
Aminofilina, comprimidos .....	174.1	(2002)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite .....	V.3.2.6	(1988)
Amônia 6 M .....	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada .....	XII.2	(1988)
Amônia SR .....	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal .....	V.4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada .....	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas .....	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	76.2	(2000)
Ampicilina .....	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas .....	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos .....	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral .....	77.3	(2000)
Ampicilina sódica .....	78	(2000)

Ampicilina sódica, pó para solução injetável .....	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas .....	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos .....	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável .....	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	79.4	(2000)
Análise de aminoácidos .....	V.3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos .....	V.4.2	(1988)
Análise de solubilidade por fases .....	V.2.21	(1988)
Análise de variância .....	V1.5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para .....	V.4.1.1	(2000)
Anexos .....	XIII	(1988)
Anidrido acético .....	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Animais de laboratório .....	XIII.2	(1988)
Anis-doce .....	80	(2000)
Anisaldeído .....	XII.2	(1988)
Anisaldeído, solução .....	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade .....	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos ... ..	XIII.1	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística .....	VI.10.2	(1988)
Antimoniato de meglumina .....	175	(2002)
Antimoniato de meglumina, solução injetável .....	175.1	(2002)
Antimônio(III), reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento .....	V1.5.1	(1988)
Aparelhos volumétricos .....	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite .....	V.3.2.5	(1988)
Asparagina .....	XII.2	(1988)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.13	(2000)
Atropina, sulfato de .....	170	(2001)
Atropina (sulfato), solução injetável .....	170.1	(2001)
Avaliação física e química, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Azul alimento 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Azul brilhante .....	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio .....	9	(1996)
Azul de bromofenol I .....	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I .....	XII.1	(1988)
Azul de hidroxinaftol I .....	XIII	(1988)
Azul do nilo A1 .....	XII.1	(1988)
Azul de oracet BI .....	XII.1	(1988)
Azul de timol I .....	XII.1	(1988)

**B**

Badiana .....	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor .....	IV	(1988)
Barbatimão .....	176	(2002)
Barbital .....	XII.2	(1988)
Barbital sódico .....	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bário, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)

Bário SRA .....	XII.2	(1988)
Beladona .....	10	(1996)
Benzeno .....	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina .....	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína .....	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável .....	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável .....	85.1	(2000)
Benznidazol .....	177	(2002)
Benzoato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Benzoato de benzila .....	178	(2002)
Benzoato de benzila, loção .....	178.1	(2002)
Benzoilmetronidazol .....	179	(2002)
Benzoilmetronidazol, suspensão oral .....	179.1	(2002)
Bicarbonato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	XII.2	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	133	(2001)
Bifalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bifalato de potássio 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos .....	V5	(1988)
Biperideno, cloridrato de .....	140	(2001)
Biperideno (cloridrato), comprimidos .....	140.1	(2001)
Bismuto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bissulfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.2.1	(1988)
Blue EGS (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Boldo .....	11	(1996)
Borato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Bordeau S (veja amaranço) .....	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Bromazepam .....	180	(2002)
Bromazepam, comprimidos .....	180.1	(2002)
Brometo, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Brometo de iodo SR .....	XII.2	(1988)
Brometo de potássio .....	XII.2	(1988)
Bromo .....	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Butanol-1 .....	XII.2	(1988)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90	(2000)
Bupivacaína (cloridrato), solução injetável .....	90.1	(2000)
Bupivacaína (cloridrato) e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos .....	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável .....	12.2	(1996)
<b>C</b>		
Calciferol .....	XII.2	(1988)
Cálcio, ensaio-limite .....	V3.2.7	(2001)
Cálcio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)

Cálcio SRA .....	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Calcona I .....	XII.1	(1988)
Calêndula .....	134	(2001)
Camomila .....	13	(1996)
Canela-do-ceilão .....	86	(2000)
Cápsulas .....	IV	(1988)
Cápsulas		
Amoxicilina triidratada .....	76.1	(2000)
Ampicilina .....	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	78.1	(2000)
Clofazimina .....	16.1	(1996)
Cloridrato de tetraciclina .....	187.1	(2002)
Diazepam .....	23.1	(1996)
Nifedipino .....	53.1	(1996)
Tetraciclina, cloridrato de .....	187.1	(2002)
Captopril .....	181	(2002)
Captopril, comprimidos .....	181.1	(2002)
Carbamazepina .....	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos .....	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Carbonato de amônio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos .....	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	135	(2001)
Carbonato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monohidratado .....	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose (veja carmelose) .....	V.2.17.6	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna .....	V.2.17.6	(1988)
Carmim da cochonilha .....	14	(1996)
Carmines (veja carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Carqueja .....	182	(2002)
Carragenina .....	183	(2002)
Cáscara sagrada .....	15	(1996)
Cefalinas .....	XII.2	(1988)
Celulose .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose F <sub>254</sub> .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose G .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose microcristalina .....	V.2.17.6	(1988)
Centela .....	89	(2000)
Chumbo, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Chumbo SRA .....	XII.2	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
CI Food Blue 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
CI Food Red 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
CI Food Red 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
CI Natural Green 3 (veja clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
CI Natural Red 4 (veja carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cianeto de potássio .....	XII.2	(1988)

Cicloexano .....	XII.2	(1988)
Cimetidina .....	136	(2001)
Cimetidina, comprimidos .....	136.1	(2001)
Cimetidina, solução injetável .....	136.2	(2001)
Cineol em drogas vegetais, determinação de .....	V.4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas (resíduos por incineração) determinação .....	V.2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.4	(2000)
Ciprofloxacino .....	137	(2001)
Ciprofloxacino, cloridrato .....	141	(2001)
Ciprofloxacino, comprimidos .....	137.1	(2001)
Ciprofloxacino, solução injetável .....	137.2	(2001)
Ciprofloxacino, solução oftálmica .....	137.3	(2001)
Citrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Citrato de sódio .....	XII.2	(1988)
Clofazimina .....	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas .....	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M .....	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio .....	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (veja cloreto de mercúrio (II)) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metileno .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metilosanilfíno I .....	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	138	(2001)
Cloreto de potássio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	139	(2001)
Cloreto de sódio 0,9% .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I .....	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto, ensaios-limite .....	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de biperideno .....	140	(2001)
Cloridrato de biperideno, comprimidos .....	140.1	(2001)
Cloridrato de bupivacaína .....	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Cloridrato de ciprofloxacino .....	141	(2001)
Cloridrato de difenidramina .....	18	(1996)

Cloridrato de difenidramina, comprimidos .....	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral .....	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19	(1996)
Cloridrato de flurazepam .....	184	(2002)
Cloridrato de flurazepam, comprimidos .....	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina .....	185	(2002)
Cloridrato de hidralazina, comprimidos .....	185.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina, solução injetável .....	185.2	(2002)
Cloridrato de hidroxilamina .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de etambutol, comprimidos .....	19.1	(1996)
Cloridrato de metoclopramida .....	142	(2001)
Cloridrato de pilocarpina .....	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica .....	20.1	(2000)
Cloridrato de prometazina .....	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos .....	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável .....	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral .....	21.3	(1996)
Cloridrato de propranolol .....	143	(2001)
Cloridrato de propranolol, comprimidos .....	143.1	(2001)
Cloridrato de ranitidina .....	186	(2002)
Cloridrato de ranitidina, comprimidos .....	186.1	(2002)
Cloridrato de tetraciclina .....	187	(2002)
Cloridrato de tetraciclina, cápsulas .....	187.1	(2002)
Cloridrato de tiamina .....	188	(2002)
Cloridrato de timina, comprimidos .....	188.1	(2002)
Cloridrato de verapamil .....	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos .....	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável .....	22.2	(1996)
Clorobenzeno .....	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica .....	17	(1996)
Cobaltinitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Cobre .....	XII.2	(1988)
Cobre SRA .....	XII.2	(1988)
Cobre(II), reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Cochineal Red A ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Coentro .....	189	(2002)
Colchicina .....	190	(2002)
Colchicina comprimidos .....	190.1	(2002)
Colírios .....	IV	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos .....	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência .....	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método .....	V3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores ....	III	(2001)
Complexométricas, titulações .....	V3.4.4	(1988)
Comprimidos .....	IV	(1988)
Comprimidos		
Aciclovir .....	172.1	(2002)
Ácido acetilsalicílico .....	173.1	(2002)
Ácido ascórbico .....	129.1	(2002)
Albendazol .....	131.1	(2001)
Alopurinol .....	132.1	(2001)
Aminofilina .....	174.1	(2002)
Ampicilina .....	77.2	(2000)
Ampicilina tridratada .....	79.2	(2000)

Biperideno, cloridrato de .....	140.1	(2001)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.1	(1996)
Bromazepam .....	180.1	(2002)
Carbamazepina .....	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio .....	88.1	(2000)
Captopril .....	181.1	(2002)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.1	(2001)
Cloridrato de biperideno .....	140.1	(2001)
Cloridrato de difenidramina .....	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19.1	(1996)
Cloridrato de flurazepam .....	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina .....	185.1	(2002)
Cloridrato de prometazina .....	21.1	(1996)
Cloridrato de propranolol .....	143.1	(2001)
Cloridrato de ranitidina .....	186.1	(2002)
Cloridrato de tiamina .....	188.1	(2002)
Cloridrato de verapamil .....	22.1	(1996)
Colchicina .....	190.1	(2002)
Dapsona .....	91.1	(2000)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.1	(2000)
Diazepam .....	32.2	(1996)
Diclofenaco sódico .....	144.1	(2001)
Difenidramina sódico .....	18.1	(1996)
Difosfato de primaquina .....	92.1	(2000)
Digoxina .....	192.1	(2002)
Dipirona .....	145.1	(2001)
Eritromicina (estolato) .....	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina .....	195.1	(2002)
Etambutol, cloridrato de .....	15.1	(1996)
Etionamida .....	146.1	(2001)
Fenobarbital .....	196.1	(2002)
Flunitrazepam .....	197.1	(2002)
Flurazepam, cloridrato de .....	184.1	(2002)
Furosemida .....	152.1	(2001)
Glibenclamida .....	153.1	(2001)
Ibuprofeno .....	155.1	(2001)
Hidralazida, cloridrato de .....	185.1	(2002)
Hidroclorotiazida .....	33.1	(1996)
Lamivudina .....	200.1	(2002)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.1	(1996)
Mebendazol .....	159.2	(2002)
Metildopa .....	47.1	(2002)
Metronidazol .....	48.1	(1996)
Nimesulida .....	202.1	(2002)
Norfloxacino .....	162.1	(2001)
Ofloxacino .....	164.1	(2001)
Paracetamol .....	166.1	(2001)
Pefloxacino .....	167.1	(2001)
Pirazinamida .....	207.1	(2002)
☛ Pirimetamina .....	208.1	(2002)
☛ Praziquantel .....	61.1	(1996)
☛ Prednisona .....	98.1	(2000)
☛ Primaquina, difosfato de .....	92.1	(2000)
☛ Probenecida .....	209.1	(2002)
☛ Prometazina, cloridrato de .....	21.1	(2001)

Propranolol, cloridrato de .....	143.1	(2001)
Ranitidina, cloridrato de .....	186.1	(2002)
Sulfadiazina .....	111.1	(2000)
Sulfato ferroso .....	69.1	(1996)
Tiabendazol .....	211.1	(2002)
Tiamina, cloridrato de .....	188.1	(2002)
Verapamil, cloridrato de .....	22.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório .....	XIII.2.1	(1988)
Conservação .....	IV	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis .....	V.5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos .....	VIII.2	(1988)
Corante BVF .....	XII.1	(1988)
Corantes .....	IV	(1988)
Corantes, substâncias .....	XI	(1988)
Cor de líquidos .....	V.2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.2	(1988)
Cravo-da-Índia .....	191	(2002)
Crems .....	IV	(1988)
<i>o</i> -Cresol .....	XII.2	(1988)
Cristal violeta .....	XII.1	(1988)
Cromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Cromatografia .....	V.2.17	(1988)
Cromatografia a gás .....	V.2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada .....	V.2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna .....	V.2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel .....	V.2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão .....	V.2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento .....	VI.2.1	(1988)

## D

Dapsona .....	91	(2000)
Dapsona, comprimidos .....	91.1	(2000)
Definições .....	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades .....	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades .....	IV	(1988)
Descrição de substância .....	IV	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2	(1988)
Desintegração, testes .....	V.1.4	(1988)
Dessecação até peso constante .....	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda .....	V.2.9	(1988)
Dessecador .....	IV	(1988)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais .....	V.4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa .....	V.2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós .....	V.2.11	(1988)
Determinação da massa .....	V.2.1	(1988)

Determinação da metoxila .....	V3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação .....	V2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos .....	V1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento .....	V2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação .....	V2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão .....	V2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos .....	V3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos .....	V3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade .....	V2.7	(1988)
Determinação de água .....	V2.20	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais .....	V4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação .....	IV	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos .....	V3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais .....	V4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração) .....	V2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais .....	V4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos .....	V3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais .....	V4.2.2	(2000)
Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluídos .....	V4.3.1	(2001)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl .....	V3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais .....	V4.2.6	(2000)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais .....	V4.2.7	(2000)
Determinação de peso em formas farmacêuticas .....	V1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos .....	V1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais .....	V4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas .....	V1.2	(1988)
Determinação do álcool .....	V3.4.8	(1988)
Determinação do cineol em drogas vegetais .....	V4.2.8	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre .....	V3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais .....	V4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais .....	V4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração .....	V2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Determinação do pH .....	V2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico .....	V2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos .....	V3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas .....	V1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas .....	V1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos .....	V3.3	(1988)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), comprimidos .....	45.1	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução injetável .....	45.2	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução oral .....	45.3	(1996)
Diacetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Dextrose (veja glicose) .....	XII.2	(1988)
Diazepam .....	23	(1996)

Diazepam, cápsulas .....	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos .....	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável .....	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral .....	23.4	(1996)
Diazotação, titulações .....	V.3.4.1	(1988)
Diclofenaco sódico .....	144	(2001)
Diclofenaco sódico, comprimidos .....	144.1	(2001)
Dicloreto de etileno .....	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão .....	XII.3	(2001)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Dietilamina .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Difenidramina, cloridrato de .....	18	(1996)
Difenidramina (cloridrato), comprimidos .....	18.1	(1996)
Difenidramina (cloridrato), solução oral .....	18.2	(1996)
Difenilcarbazida .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I .....	XII.1	(1988)
Difenilcarbazida SR .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I .....	XII.1	(1988)
Difosfato de primaquina .....	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos .....	92.1	(2000)
Diftalato de potássio 0,05 M (veja biftalato) .....	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico .....	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico .....	VI.10.1	(1988)
Digoxina .....	192	(2002)
Digoxina, comprimidos .....	192.1	(2002)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Dimetilformamida .....	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	XII.2	(1988)
Dioxana .....	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação .....	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre .....	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês .....	XII.2	(1988)
Dipirona .....	145	(2001)
Dipirona, comprimidos .....	145.1	(2001)
Dipirona, solução injetável .....	145.2	(2001)
Dipirona, solução oral .....	145.3	(2001)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5	(1988)
Ditiol .....	XII.2	(1988)
Ditiol SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona .....	XII.2	(1988)
Ditizona SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,002% em tetracloreto de carbono .....	XII.2	(1988)
Doses .....	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas .....	IV	(1988)
Drogas vegetais, métodos de análise .....	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina .....	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos .....	V.1.3.1	(1988)

## E

Edetato dissódico .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M SV .....	XII.3	(1988)
Eletroforese .....	V.2.2	(1988)
Elixires .....	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento .....	IV	(1988)
Eosina Y I .....	XII.1	(1988)
Emissão atômica, espectrofotometria .....	V.2.23	(2001)
Emulsões .....	IV	(1988)
Endotoxinas bacterianas .....	V.5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste .....	V.5.1.9	(1996)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina .....	V.5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital .....	V.5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina .....	V.5.2.15	(1988)
Ensaio biológico de glucagon .....	V.5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina .....	V.5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica .....	V.5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica .....	V.5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina .....	V.5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de insulina .....	V.5.2.3	(1988)
Ensaio biológico de lipressina .....	V.5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina .....	V.5.2.11	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina .....	V.5.2.1	(1988)
Ensaio biológico de somatotrofina .....	V.5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina .....	V.5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina .....	V.5.2.13	(1988)
Ensaio-limite para alumínio .....	V.3.2.10	(2001)
Ensaio-limite para amônia .....	V.3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio .....	V.3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cálcio .....	V.3.2.7	(2001)
Ensaio-limite para cloretos .....	V.3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro .....	V.3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para fosfatos .....	V.3.2.11	(2001)
Ensaio-limite para magnésio .....	V.3.2.8	(2001)
Ensaio-limite para magnésio e metais alcalinos-terrosos .....	V.3.2.9	(2001)
Ensaio-limite para metais pesados .....	V.3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para purezas inorgânicas .....	V.3.2	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos .....	V.3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar .....	V.5.2.17.1	(1988)
Ensaio microbiológico por turbidimetria .....	V.5.2.17.2	(1988)
Ensaios químicos .....	V.3.4	(1988)
Ensaios biológicos .....	V.5.2	(1988)
Ensaios biológicos, precisão .....	IV	(1988)
Ensaios biológicos, procedimentos estatísticos .....	VI	(1988)
Ensaios diretos .....	VI.4	(1988)
Ensaios estatísticos, exemplos .....	VI.10	(1988)
Ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5	(1988)
Ensaios indiretos "tudo ou nada" .....	VI.7	(1988)
Ensaio-limite para impurezas inorgânicas .....	V.3.2	(1988)
Eosina Y .....	XII.1	(1988)
Eritromicina .....	193	(2002)
Eritromicina, estolato de .....	195	(2002)

Eritromicina (estolato), comprimidos .....	195.1	(2002)
Eritromicina (estolato) suspensão oral .....	195.2	(2002)
Eritrosina .....	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio .....	25	(1996)
Eritrosina sódica (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12	(1996)
Escopolamina (butilbrometo), solução injetável .....	12.1	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica .....	V2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho .....	V2.14	(1988)
Espectrofotometria de emissão atômica .....	V2.23	(2001)
Espectrofotometria de fluorescência .....	V2.15	(1988)
Espinheira-santa .....	194	(2002)
Espíritos .....	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas .....	VI.10	(1988)
Estearato de metila .....	XII.2	(1988)
Estearato de magnésio .....	26	(1996)
Éster, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste .....	V5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos .....	X	(1988)
Esterilização pelo calor .....	X.1.1.1	(1988)
Esterilização pelo óxido de etileno .....	X.1.2.1	(1988)
Esterilização por radiação .....	X.1.1.2	(1988)
Esterilização por filtração .....	X.1.1.3	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa .....	V3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação .....	V3.1.2	(1988)
Estimativa da potência e limites de confiança .....	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual .....	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação .....	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina .....	XII.2	(1988)
Estolato de eritromicina .....	195	(2002)
Estolato de eritromicina, comprimidos .....	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina, suspensão oral .....	195.2	(2002)
Estreptomina, sulfato de .....	112	(2000)
Estreptomina (sulfato), pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Estrôncio SRA .....	XII.2	(1988)
Etambutol, cloridrato de .....	19	(1996)
Etambutol (cloridrato), comprimidos .....	19.1	(1996)
Etanol .....	XII.2	(1988)
Etanol absoluto .....	XII.2	(1988)
Éter de petróleo .....	XII.2	(1988)
Éter etílico .....	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório .....	XIII.2.5	(1988)
Eucalipto .....	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência .....	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto .....	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada" .....	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos .....	VI.10	(1988)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos .....	VI.10.2	(1988)
Extratos .....	IV	(1988)
Extrato alcoólico de drogas vegetais .....	V4.2.10	(2000)
Extratos fluidos .....	IV	(1988)
Extratos moles .....	IV	(1988)
Extratos secos .....	IV	(1988)

## F

Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação .....	V.23	(1988)
Farmacognosia, métodos .....	V.4	(1988)
FD & C Blue nº 1 ( <i>veja azul brilhante</i> ) .....	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 ( <i>veja indigotina</i> ) .....	34	(1996)
FD & C Red nº 2 ( <i>veja porceau 4R</i> ) .....	59	(1996)
FD & C Red nº 3 ( <i>veja eritrosina</i> ) .....	24	(1996)
FD & C Red nº 40 ( <i>veja vermelho 40</i> ) .....	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 ( <i>veja amarelo crepúsculo</i> ) .....	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 ( <i>veja tartrazina</i> ) .....	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.15	(1988)
Fenobarbital .....	196	(2002)
Fenobarbital, comprimidos .....	196.1	(2002)
Fenobarbital, solução oral .....	196.2	(2002)
Fenol .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína I .....	XII.1	(1988)
Fenoltaleína 0,1% .....	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação .....	V.3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas .....	V.3.1.6	(1988)
2-Fenoxietanol .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite .....	V.3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferroso, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fitofármacos, ( <i>veja preparo de material vegetal</i> ) .....	4.1	(1988)
Flunitrazepam .....	197	(2002)
Flunitrazepam, comprimidos .....	197.1	(2002)
Flunitrazepam, solução injetável .....	197.2	(2002)
Fluoreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Fluoreto de sódio .....	151	(2001)
Fluoreto de sódio, solução oral .....	151.1	(2002)
Fluorescência, espectrofotometria .....	V.2.15	(1988)
Flurazepam, cloridrato de .....	184	(2002)
Flurazepam (cloridrato), comprimidos .....	184.1	(2002)
Formaldeído .....	XII.2	(1988)
Formamida .....	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso .....	V.1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume .....	V.1.2	(1988)
Fórmula química .....	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fosfato de potássio monobásico .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato equimolal 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Fosfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.11	(2001)
Friabilidade, determinação em comprimidos .....	V.1.3.2	(1988)

Frutose .....	XII.2	(1988)
Frutose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Funcho .....	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos .....	VI.2	(1988)
Furosemida .....	152	(2001)
Furosemida, comprimidos .....	152.1	(2001)
Furosemida, solução injetável .....	152.3	(2001)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa .....	V.2.2	(1988)

## G

Galactose .....	XII.2	(1988)
Galactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Géis .....	IV	(1988)
Gelborange S ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Gelatina .....	XII.2	(1988)
Genciana .....	94	(2000)
Generalidades .....	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório .....	XIII.2.4	(1988)
Glibenclamida .....	153	(2001)
Glibenclamida, comprimidos .....	153.1	(2001)
Glicerina .....	95	(2000)
Glicerina, supositórios .....	95.1	(2002)
Glicerol .....	XII.2	(1988)
Glicerol .....	95	(2000)
Glicerol, supositórios .....	95.1	(2002)
Glicose .....	28	(2001)
Glicose .....	XII.2	(1988)
Glicose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos .....	VI	(1988)
Glucagon, ensaio biológico .....	V.5.2.5	(1988)
Goiabeira .....	198	(2002)
Gonadorelina, ensaio biológico .....	V.5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica .....	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável .....	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico .....	V.5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico .....	V.5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações .....	V.3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação .....	V.2.11	(1988)

## H

Hamamélis .....	30	(1996)
Heparina cálcica .....	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável .....	31.1	(1996)
Heparina, ensaio biológico .....	V.5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica .....	XII.2	(1988)
Heparina sódica .....	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável .....	32.1	(1996)
Heptano .....	XII.2	(1988)
n-Heptano .....	XII.2	(1988)
Hexano .....	XII.2	(1988)

n-Hexano .....	XII.2	(1988)
Hidralazina, cloridrato de .....	185	(2002)
Hidralazina (cloridrato), comprimidos .....	185.1	(2002)
Hidralazina (cloridrato), solução injetável .....	185.2	(2002)
Hidraste .....	96	(2000)
Hidrato de cloral .....	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida .....	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos .....	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 M .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 °C .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de magnésio .....	154	(2001)
Hidróxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio M SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio M .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio M SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.12	(1988)
Hidroxitolueno butilado .....	XII.2	(1988)
Hipoclorito de sódio, solução diluída .....	199	(2002)
Hipofosfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Histamina, teste para .....	V.5.1.5	(1988)
Histórico .....	II	(1988)
Hormônio do crescimento ( <i>veja somatotrofina</i> ) .....	V.5.2.16	(1988)

## I

Ibuprofeno .....	154	(2001)
Ibuprofeno, comprimidos .....	154.1	(2001)
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.5	(1988)
Identificação, reações .....	V.3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral .....	V.5.1.7	(1988)
Imidazol .....	XII.2	(1988)
Impurezas .....	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite .....	V.3.2	(1988)
Incineração até peso constante .....	IV	(1988)
Indicadores .....	XII	(1988)
Indicadores biológicos .....	X.2	(1988)
Indicadores, generalidades .....	IV	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.9	(1988)

Índice de espuma, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação .....	V2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Índigo carmim ( <i>veja</i> indigotina) .....	34	(1996)
Indigotina .....	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio * .....	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção .....	V2.14	(1988)
Injetáveis .....	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina .....	38	(1996)
INS 102 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
INS 110 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
INS 120 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
INS 123 ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
INS 124 ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
INS 127 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
INS 129 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
INS 133 ( <i>veja</i> azul brilhante) .....	8	(1996)
INS 141 ii ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Insulina .....	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) ( <i>veja</i> insulina) .....	36	(1996)
Insulina, duração do efeito .....	V5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico .....	V5.2.3	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado) .....	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada) .....	VI.10.3	(1988)
Insulina humana .....	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável .....	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zínica (composta), suspensão de) .....	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de .....	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de)	38	(1996)
Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zínica (cristalina) suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Insulina zínica (cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zínica (composta), suspensão injetável de) .....	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância .....	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> ( <i>veja</i> modelo do potássio SR) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético .....	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Iodo .....	XII.2	(1988)
Iodo SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR .....	XII.2	(1988)

Iodo 0,01 M SV .....	XII.3	(2000)
Iodo 0,05 M SV .....	XII.3	(2000)
Iodobismutato de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético .....	XII.2	(1988)
Iodo 1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação .....	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha .....	41	(1996)
Irganox 1010 .....	XII.2	(1988)
Irganox 1076 .....	XII.2	(1988)
Irganox P S 800 .....	XII.2	(1988)
<b>J</b>		
Jaborandi .....	42	(1996)
<b>K</b>		
Karl-Fischer, reagente .....	V.2.20.1	(1988)
Kieselguhr G .....	V.2.17.6	(1988)
Kieselguhr H .....	V.2.17.6	(1988)
<b>L</b>		
Lactato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lactose .....	43	(1996)
Lactose .....	XII.2	(1988)
Lactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Lamivudina .....	200	(2002)
Lamivudina, comprimidos .....	200.1	(2002)
Lanatosídeo C .....	156	(2001)
Lanolina anidra .....	44	(1996)
Laurato de metila .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Lecitina .....	XII.2	(1988)
Lidocaína .....	157	(2001)
Limites de confiança e potência média ponderada .....	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos .....	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas .....	IV	(1988)
Lipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor .....	V.2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lítio SRA .....	XII.2	(1988)
Loções .....	IV	(1988)
Loções		
Menzoato de benzila .....	178.1	(2002)
<b>M</b>		
Macela .....	158	(2001)
Macrogol 300 .....	XII.2	(1988)
Magnésio, ensaio-limite .....	V.3.2.8	(2001)
Magnésio e metais alcalinos terrosos, ensaio limite .....	V.3.2.9	(2001)
Magnésio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)

Magnésio SRA .....	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)
Magneson .....	XII.2	(1988)
Magneson I .....	XIII	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos .....	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável .....	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral .....	45.3	(2001)
Malva .....	97	(2000)
Manitol .....	46	(1996)
Massa atômica relativa .....	IV	(1988)
Massas atômicas, símbolos e nomes .....	XIII.3	(1988)
Massa, determinação .....	V.2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem .....	IV	(1988)
Material para cromatografia .....	V.2.17.6	(1988)
Material plástico .....	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes .....	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC) .....	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Mebendazol .....	159	(2001)
Mebendazol, suspensão oral .....	159.1	(2001)
Mebendazol, comprimidos .....	159.2	(2002)
Médias móveis .....	VI.6	(1988)
Medicamentos pressurizados .....	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses .....	IV	(1988)
Medidas de pressão .....	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações .....	V3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos ..	V5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.3	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade .....	V5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico .....	V5.2.11	(1988)
Merbromina .....	160	(2001)
Mercúrio, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercúrio I, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercúrio II, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Mercúrio .....	XII.2	(1988)
Mercúrio SRA .....	XII.2	(1988)
Metabissulfito sódico .....	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite .....	V3.2.3	(1988)
Metanol .....	XII.2	(1988)
Metenamina .....	XII.2	(1988)
Metildopa .....	47	(2002)
Metildopa, comprimidos .....	47.1	(2002)
Metilparabeno .....	161	(2001)
Metoclopramida, cloridrato de .....	142	(2001)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água .....	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos .....	V5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio .....	V3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade .....	V5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água .....	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade .....	V5.1.1	(1988)
Métodos químicos .....	V3	(1988)

Métodos químicos, esterilização .....	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água .....	V.2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma ....	XIII.1	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Métodos de análise .....	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem .....	V.4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2	(2000)
Métodos de esterilização .....	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia .....	V.4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa .....	V.4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha .....	V.4.2.2	(2000)
Métodos de preparação .....	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos .....	V.2	(1988)
Métodos físicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, identificação .....	V.3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Metoxiazobenzeno .....	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR .....	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Metoxila, determinação .....	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol .....	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos .....	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios .....	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem .....	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila .....	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador .....	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR .....	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano .....	49	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	50	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano .....	52	(1996)

## N

1-Naftilamina .....	XII.2	(1988)
2-Naftol .....	XII.2	(1988)
2-Naftol SR .....	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzefina I .....	XII.1	(1988)
1-Naftolftalefina I .....	XII.1	(1988)
Naphtol Rot S ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria .....	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I .....	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Nicotinamida .....	201	(2002)
Nifedipino .....	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas .....	53.1	(1996)
Nimesulida .....	202	(2002)
Nimesulida, comprimidos .....	202.1	(2002)
Nimidrina .....	XII.2	(1988)

Ninidrina SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de pilocarpina .....	54	(1996)
Nitrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrato de amônio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata .....	203	(2002)
Nitrato de prata, solução oftálmica .....	203	(2002)
Nitrato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de tório .....	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno .....	XII.2	(1988)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias .....	V.3.4.1	(1988)
Nome químico .....	IV	(1988)
Nomenclatura .....	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas .....	XIII.3	(1988)
Nova coccina (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Norfloxacino .....	162	(2001)
Norfloxacino, comprimidos .....	162.1	(2001)
Noz-de-cola .....	163	(2001)
Nutrição, animais de laboratório .....	XIII.2.3	(1988)

## O

Odor, generalidades .....	IV	(1988)
Ofloxacino .....	164	(2001)
Ofloxacino, comprimidos .....	164.1	(2001)
Ofloxacino, solução injetável .....	164.2	(2001)
Óleo de amendoim .....	204	(2002)
Óleo de gergilim .....	206	(2002)
Óleo de oliva .....	205	(2002)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.7	(1988)
Óvulos .....	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Oxalato de amônio .....	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I .....	XII.1	(1988)

Oxalato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Oxamniquina .....	165	(2001)
Óxido de alumínio .....	XII.2	(1988)
Óxido de hólmió .....	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio .....	XII.2	(1988)
Óxido mercúrico .....	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico .....	V.5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)

## P

Padrões e substâncias de referência .....	IV	(1988)
Paládio SRA .....	XII.2	(1988)
Palmitato de metila .....	XII.2	(1988)
Papel amarelo titan .....	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetato .....	XII.1	(1988)
Papel de fenolftaleína .....	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês .....	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul .....	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho .....	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo .....	XII.1	(1988)
Paracetamol .....	166	(2001)
Paracetamol, comprimidos .....	166.1	(2001)
Paracetamol, solução oral .....	166.2	(2001)
Pastas .....	IV	(1988)
Patógenos, método geral .....	V.5.1.7	(1988)
Pefloxacino .....		
Pefloxacino, comprimidos .....		
Pentóxido de fósforo .....	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio .....	XII.2	(1988)
Peptona .....	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação .....	V.2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água .....	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Permanganato de potássio .....	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio .....	168	(2001)
Permanganato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3% .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR .....	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Persulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação .....	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.1	(1988)
Pesos e medidas .....	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.3	(1988)
Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
pH, determinação .....	V.2.19	(1988)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20	(1996)
Pilocarpina (cloridrato), solução oftálmica .....	20.1	(2000)

Pirazinamida .....	207	(2002)
Pirazinamida, comprimidos .....	207.1	(2002)
Piridina .....	XII.2	(1988)
Pirimetamina .....	208	(2002)
Pirimetamina, comprimidos .....	208.1	(2002)
Pirogênicos, teste .....	V.5.1.2	(1988)
Plástico, material .....	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis		
Ampicilina sódica .....	78.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85.1	(2000)
Estreptomicina, sulfato de .....	112.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina .....	112.1	(2000)
Somatropina .....	65.1	(1996)
Pó para suspensões injetáveis		
Ampicilina triidratada .....	79.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína .....	84.1	(2000)
Pó para suspensões orais		
Amoxicilina triidratada .....	76.2	(2000)
Ampicilina .....	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79.4	(2000)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação .....	V.2.8	(1988)
Polarografia .....	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso .....	V.2.18	(1988)
Poliacrilamida .....	XII.2	(1988)
Poliestireno .....	IX.1.1.2.4	(1988)
Poliestireno opaco .....	IX.1.1.2.5	(1988)
Poliétileno de alta densidade .....	IX.1.1.2.2	(1988)
Poliétileno de baixa densidade .....	IX.1.1.2.1	(1988)
Polioléfinas .....	IX.1.1.2	(1988)
Polipropileno .....	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbató 20 .....	55	(1996)
Polissorbató 40 .....	56	(1996)
Polissorbató 60 .....	57	(1996)
Polissorbató 80 .....	58	(1996)
Polissorbató 80 .....	XII.2	(1988)
Polividona .....	209	(2002)
Pomadas .....	IV	(1988)
Pomadas		
Tiabendazol .....	211.2	(2002)
Ponceau 4R .....	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio .....	60	(1996)
Porcentagens .....	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria .....	V.2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Potássio SRA .....	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa .....	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança .....	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Praziquantel .....	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos .....	61.1	(1996)
Prazo de validade .....	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos .....	IV	(1988)
Prednisolona .....	XII.2	(1988)

Prednisona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	98	(2000)
Prednisona, comprimidos .....	98.1	(2000)
Prefácio .....	I	(1988)
Preparação de soluções .....	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica .....	V.4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(2000)
Pressão reduzida .....	IV	(1988)
Preto brilhante BN .....	XII.2	(1988)
Primaquina, difosfato de .....	92	(2000)
Primaquina (difosfato), comprimidos .....	92.1	(2000)
Probenecida .....	209	(2002)
Probenecida, comprimidos .....	209.1	(2002)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos .....	VI	(1988)
Processos de fabricação .....	IV	(1988)
Produção de discos .....	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Prometazina, cloridrato de .....	21	(1996)
Prometazina (cloridrato), comprimidos .....	21.1	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução injetável .....	21.2	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução oral .....	21.3	(1996)
Propilenoglicol .....	62	(1996)
Propilenoglicol .....	XII.2	(1988)
Propilparabeno .....	169	(2001)
Propranolol, cloridrato ( <i>veja</i> cloridrato de propranolol) .....	143	(2001)
Propranolol, comprimidos ( <i>veja</i> cloridrato de propranolol, comprimidos) .....	143.1	(2001)
Protamina (sulfato), ensaio biológico .....	V.5.2.7	(1988)
Prova em branco .....	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I .....	XII.1	(1988)

## Q

Quadrado latino, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Quinalizarina .....	XII.2	(1988)
Quina-vermelha .....	99	(2000)

## R

Radiofármacos .....	VII	(1988)
Ranitidina, cloridrato de .....	186	(2002)
Ranitidina (cloridrato), comprimidos .....	186.1	(2002)
Reações de identificação (conceito) .....	IV	(1988)
Reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções .....	IV	(1996)
Reagentes .....	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol .....	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes .....	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas .....	IV	(1988)
Recipientes .....	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico .....	IX.2.2	(1988)
Recipientes de material plástico para soluções injetáveis aquosas .....	IX.2.2.1	(1988)

Recipientes de material plástico para sangue e produtos do sangue.....	IX.2.2.2	(1988)
Recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação .....	IX	(1988)
Refracção, determinação do índice .....	V.2.6	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Resazurina .....	XII.2	(1988)
Resazurina I .....	XII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação .....	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação .....	VI.3	(1988)
Resorcinol .....	XII.2	(1988)
Resorcinol I .....	XII.1	(1988)
Rotulagem .....	IV	(1988)

## S

Sacarose .....	63	(1996)
Sacarose .....	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Safranina O .....	XII.2	(1988)
Salicilato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes .....	V.5.1	(1988)
Sene .....	64	(1996)
Sfílica-gel dessecada .....	XII.2	(1988)
Sfílica-gel "G" .....	V.2.17.6	(1988)
Sfílica-gel "G" .....	XII.2	(1988)
Sfílica-gel "GF" <sup>254</sup> .....	V.2.17.6	(1988)
Sfílica-gel "GF" <sup>254</sup> .....	XII.2	(1988)
Sfílica-gel "H" .....	V.2.17.6	(1988)
Sfílica-gel "H" .....	XII.2	(1988)
Sfílica-gel "HF" <sup>254</sup> .....	V.2.17.6	(1988)
Sfílica-gel "HF" <sup>254</sup> .....	XII.2	(1988)
Sfílica-gel silanizada HF <sub>254</sub> .....	V.2.17.6	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VII.1	(1988)
Sódio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sódio SRA .....	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise .....	V.2.21	(1988)
Solubilidade .....	IV	(1988)
Solução de bário 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer .....	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes .....	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores) .....	XII.1	(1988)
Soluções injetáveis		
Ácido ascórbico .....	129.2	(2002)
Antimoniato de meglumina .....	175.1	(2002)
Atropina, sulfato de .....	170.1	(2001)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90.1	(2000)

Bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.2	(1996)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.2	(2001)
Cloridrato de bupivacaína .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)
Cloridrato de hidralazina .....	185.2	(2002)
Cloridrato de prometazina .....	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.2	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.2	(1996)
Diazepam .....	23.3	(1996)
Dipirona .....	145.2	(2001)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12.2	(1996)
Flunitrazepam .....	197.2	(2002)
Furosemda .....	152.2	(2001)
Gonadotrofina coriônica .....	29.1	(1996)
Heparina cálcica .....	31.1	(1996)
Heparina sódica .....	32.1	(1996)
Hidralazina, cloridrato de .....	185.2	(2002)
Insulina ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina (regular) ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina humana .....	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.2	(1996)
Ofloxacino .....	164.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de .....	21.2	(1996)
Sulfato de atropina .....	170.1	(2001)
Verapamil, cloridrato de .....	22.2	(1996)
<b>Soluções oftálmicas</b>		
Ciprofloxacino .....	137.3	(2001)
Cloridrato de pilocarpina .....	20.1	(2000)
Nitrato de prata .....	203.1	(2002)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20.1	(2000)
<b>Soluções orais</b>		
Cloridrato de difenidramina .....	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina .....	21.3	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.3	(2001)
Diazepam .....	23.4	(1996)
Difenidramina, cloridrato de .....	18.2	(1996)
Dipirona .....	145.3	(2001)
Fenobarbital .....	196.2	(2002)
Fluoreto de sódio .....	151.1	(2002)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.3	(1996)
Paracetamol .....	166.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de .....	21.3	(1996)
Sulfato ferroso .....	69.2	(1996)
<b>Soluções reagentes, indicadoras, colorimétricas e volumétricas</b> .....	IV.	(1988)
<b>Soluções volumétricas</b> .....	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.16	(1988)
Somatropina .....	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção .....	65.1	(1996)
Sorbitol .....	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70% .....	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol .....	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano .....	100	(2001)
Soro antibotrópico .....	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico .....	102	(2000)

Soro antibotrópico-laquéutico .....	103	(2000)
Soro antibotulínico .....	104	(2000)
Soro anticrotálico .....	105	(2000)
Soro antidiftérico .....	106	(2000)
Soro antielapídico .....	107	(2000)
Soro antiescorpionico .....	108	(2000)
Soro anti-rábico .....	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano .....	110	(2000)
Subnitrato de bismuto .....	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes .....	IV	(1988)
Substâncias corantes .....	XI	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste .....	V.5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Substâncias vasodepressoras, teste .....	V.5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sudan III .....	XII.2	(1988)
Sulfadiazina .....	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos .....	111.1	(2000)
Sulfanilamida .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de atropina .....	170	(2001)
Sulfato de atropina, solução injetável .....	170.1	(2001)
Sulfato de bário .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio hemi hidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de estreptomina .....	112	(2000)
Sulfato de estreptomina, pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Sulfato de manganês .....	XII.2	(1988)
Sulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de protamina .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Sulfato férrico .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso .....	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos .....	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral .....	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR .....	XII.2	(1988)

Sulfeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Supositórios .....	IV	(1988)
Supositórios		
Glicerina .....	95.1	(2002)
Suspensão de insulina zíncica (composta) .....	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina) .....	39	(1996)
Suspensões .....	IV	(1988)
Suspensões Injetáveis		
Insulina lenta ( <i>veja</i> insulina zíncica (composta)) .....	40	(1996)
Insulina NPH ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina) .....	38	(1996)
Insulina ultra-lenta ( <i>veja</i> insulina zíncica (cristalina)) .....	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Suspensões Oraís		
Albendazol .....	132.2	(2001)
Benzoilmetronidazol .....	179.1	(2002)
Eritromicina, estolato de .....	195.2	(2002)
Estolato de eritromicina .....	195.2	(2002)
Mebendazol .....	159.1	(2001)
Tiabendazol .....	211.3	(2002)

## T

Tabelas estatísticas .....	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão ácido acético-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão amônia - pH 10,9 .....	XII.4	(1988)
Tampão barbital - pH 8,6 .....	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025 - pH 6,86 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato M/15 - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5 .....	XI.4	(1988)
Tanino .....	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR .....	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tartrazina .....	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio .....	71	(1996)
Temperatura ambiente .....	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação .....	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)

Temperatura de fusão, determinação .....	V2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos .....	V3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação .....	V1.4.2	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V1.5	(1988)
Tenoxicam .....	210	(2002)
Teste de esterilidade .....	V5.1.1	(1988)
Teste de pirogênicos .....	V5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade .....	V5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes .....	VI.9	(1988)
Teste para histamina .....	V5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras .....	V5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vasodepressoras .....	V5.1.4	(1988)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos .....	V5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração .....	V1.4	(1988)
Testes de segurança biológica .....	V5.1	(1988)
Testes de validade .....	VI.5.3	(1988)
Tetraborato sódico .....	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tetraciclina, cloridrato de .....	187	(2002)
Tetraciclina (cloridrato), cápsulas .....	187.1	(2002)
Tetracloroeto de carbono .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tetraidrofurano .....	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiabendazol .....	211	(2002)
Tiabendazol, comprimidos .....	211.1	(2002)
Tiabendazol, pomada .....	211.2	(2002)
Tiabendazol, suspensão oral .....	211.3	(2002)
Tiamina, cloridrato de .....	188	(2002)
Tiamina (cloridrato), comprimidos .....	188.1	(2002)
Timolfaleína I .....	XII.1	(1988)
Tinturas .....	IV	(1988)
Tioacetamida .....	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I .....	XIII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tiocianato de amônio 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tiosulfato, reações de identificação .....	V3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos .....	VI.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Titulações complexométricas .....	V3.4.4	(1988)

Titulações em meio não-aquoso .....	V3.4.5	(1988)
Titulações por diazotação .....	V3.4.1	(1988)
Título .....	IV	(1988)
Tolueno .....	XII.2	(1988)
Torina .....	XII.2	(1988)
Tornassol I .....	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste .....	V.5.1.3	(1988)
Toxóide tetânico adsorvido .....	113	(1999)
Trióxido de arsênio .....	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo .....	XII.2	(1988)
Tropeolina O .....	XII.1	(1988)
Tropeolina OO .....	XII.1	(1988)
Trombina .....	XII.2	(1988)
Tromboplastina .....	XII.2	(1988)
Trometamina .....	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria .....	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.2	(1988)

## U

Ungüentos, veja preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Unidade de medida .....	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades .....	XIII.4	(1988)
Uniformidade de doses unitárias .....	V.1.6	(1996)
Uso e doses .....	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção .....	V.2.14	(1988)
Uva-ursi .....	212	(2002)

## V

Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT) .....	114	(2000)
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) .....	115	(2000)
Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) .....	116	(2000)
Vacina BCG .....	117	(2001)
Vacina contra hepatite B recombinante .....	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL) .....	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano .....	120	(2000)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite .....	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba .....	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo .....	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela .....	124	(2001)
Vacina de vírus vivos contra rubéola .....	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo .....	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 .....	127	(2000)
Vacinas para uso humano .....	128	(2000)
Valeriana .....	72	(1996)
Validade, testes .....	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes .....	VI.3	(1988)
Variância, análise .....	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico .....	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica .....	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(1988)
Verapamil, cloridrato de .....	22	(1996)
Verapamil (cloridrato), comprimidos .....	22.1	(1996)

Verde de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Verde de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
Vermelho alimento 9 (veja amaranço) .....	3	(1996)
Vermelho alimento 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
Vermelho cresol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vermelho de congo I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho 40 .....	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio .....	74	(1996)
Vermelho de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I .....	XII.1	(1988)
vermelho natural 4 (veja carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos .....	IX.2.1	(1988)
Vidro, recipientes .....	IX.2.1	(1988)
Viscosidade, determinação .....	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)

**X**

Xantina, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Xaropes .....	IV	(1988)

**Z**

Zidovudina .....	171	(2001)
Zinco ativado .....	XII.2	(1988)
Zinco granulado .....	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Zinco SRA .....	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)

# FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Quinto Fascículo



**ATHENEU EDITORA SÃO PAULO LTDA**

Rua Marconi, 131 - 2.º andar

01047-910 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3255-1606 - Fax: 3255-1798

<http://www.atheneu.com> - e-mail: [atheneu@atheneu.com](mailto:atheneu@atheneu.com)

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Farmacopéia Brasileira, parte II. Quinto fascículo /  
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia  
Brasileira. -- 4. ed. -- São Paulo : Atheneu  
Editora, 2004.

1. Farmacopéia – Brasil I. Comissão Permanente  
de Revisão da Farmacopéia Brasileira.

04-2173

CDD-615.1181

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Farmacopéia brasileira 615.1181

ISBN 857444086-2



9788574440863

RESOLUÇÃO-RDC Nº 73, DE 13 DE ABRIL DE 2004

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no D.O.U. de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 12 de abril de 2004,

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adota a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 5 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pelas Portarias nº 686 de 12 de dezembro de 2002 e nº 56 de 27 de janeiro de 2003 .

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

## **PARTE II**

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão. Os textos da Parte I são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, nesta edição ou em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

### III COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE  
HUMBERTO COSTA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
DIRETOR-PRESIDENTE  
CLAUDIO MAIEROVITCH P. HENRIQUES (GESTÃO ATUAL)  
GONZALO VECINA NETO (GESTÃO DE 04.99 a 03.2003)

DIRETORIA COLEGIADA  
CLAUDIO MAIEROVITCH P. HENRIQUES  
FRANKLIN RUBINSTEIN  
LUIS CARLOS WANDERLEY LIMA  
RICARDO OLIVA  
VICTOR HUGO COSTA TRAVASSOS DA ROSA

COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO  
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA  
PRESIDENTE  
CELSO F. BITTENCOURT

CYPRIANO CARDOSO FILHO  
Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da Universidade Regional  
Integrada do Alto Uruguai das Missões  
Erechim, RS

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade  
em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
da Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ÉRICO MARLON FLORES  
Professor  
Curso de Química da Universidade Federal  
de Santa Maria  
Santa Maria, RS

GERALDO FENERICH  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
do Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal  
de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO  
Farmacêutico  
Conselho Federal de Farmácia  
Brasília, DF

LAURO DOMINGOS MORETTO  
Farmacêutico  
Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos  
no Estado de São Paulo  
São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO

Farmacêutica

Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil  
Brasília, DF

NIKOLAI SHARAPIN

Professor

Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

SALVADOR ALVES PEREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal Fluminense  
Niterói, RJ

WILSON REINHARDT FILHO

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
São Paulo, SP

# SUBCOMISSÕES DA COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

## SUBCOMISSÃO DE CORRELATOS

Therezinha de Jesus Andreoli Pinto  
Lourdes de Biazé Kotlarewski  
Midori Imai  
Nancy Mesas do Rio Bacelar Lopes  
Janice Campos de Azevedo  
Valmir Campiotti

## SUBCOMISSÃO DE DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS

Aulus Conrado Basile  
Fátima Goulart Farhat  
Elizabeth Igne Ferreira  
Maria Amélia Barata da Silveira  
Carlos Vidoti  
Lauro Domingos Moretto

## SUBCOMISSÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA, BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

Silvia Storpirts  
Maria Elisabete Amaral de Moraes  
Gerson Antônio Pianetti  
Leonardo Souza Teixeira  
Márcio Labastie  
Chang Chiam  
Jaime de Oliveira Ilha

## SUBCOMISSÃO DE EXCIPIENTES E ADJUVANTES

José Aparício Brittes Funck  
Mauro Witzel  
Marcos Paulo Moreira  
Ana Maria Braguim Pellim  
Armando da Silva Cunha  
Fabian Teixeira Primo  
Airton Monza da Silveira

## SUBCOMISSÃO DE FITOTERÁPICOS

Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
Leandro Machado Rocha  
Célia Helena Ognibene  
Melânia Palermo Manfron  
Luiz Antônio da Costa  
Elfriede Marianne Bacchi

## SUBCOMISSÃO DO FORMULÁRIO NACIONAL

Salvador Alves Pereira  
David Telvio Knobel  
Elpidio Nereu Zanchet  
Julio Fernandes Maia Neto  
Luiz Fernando Chiavegatto  
Marco Antônio Perino  
Paulo Queiroz Marques  
Rogério Tokarski  
Aaron de Oliveira Barbosa  
Celso Figueiredo Bittencourt  
Nikolai Sharapin  
Alexandre Fiuza Juliano  
Luciane Varini Laporta  
José Antonio Batistuzzo  
Anderson de Oliveira Ferreira

## SUBCOMISSÃO DE HOMEOPATIA

Gilberto Luiz Pozetti  
Edanir dos Santos  
Elza Helena Guimarães Lara  
Luiz Cezar de Camargo Carvalho  
Lázaro Moscardini D'Assunção  
Maria Izabel Almeida Prado  
Renan Ruiz  
Margareth de Akemi Kishi  
Fernando de Oliveira

## SUBCOMISSÃO DE IMUNOBIOLOGICOS

Eduardo Chaves Leal  
Darcy Akemi Hokama  
Julio Cezar da Silva  
Hisako Higashi  
Lília Ribeiro Seródio  
Kleide de Carvalho Teixeira  
Maria Irene G. Narciso  
Carlos Nozawa

## SUBCOMISSÃO DE MATERIAL DE REFERÊNCIA

André Luiz Gemal  
Celso Figueiredo Bittencourt  
Augusto Bortoluzzi  
Pedro Eduardo Fröhelich  
Lauro Domingos Moretto

Érico Marlon Flores  
Maria Inês Miritelo Santoro  
Maria do Carmo Vasques Garcia

**SUBCOMISSÃO DE PLANTAS MEDICINAIS**

Amélia T. Henriques  
Elfriede Marianne Bacchi  
José Ângelo S. Zuanazzi  
Paulo Luiz de Oliveira  
Lílian Auler Mentz  
Leandro Machado Rocha  
Eduardo Augusto Moreira  
Nikolai Sharapin  
João Carlos Palazzo de Mello  
José Luiz Pinto Ferreira

**SUBCOMISSÃO DE HARMONIZAÇÃO  
DE TEXTOS**

Ligia Maria Moreira de Campos  
Antônio Basílio Pereira  
Nilton de Souza Viana Junior  
Maria Auxiliadora Fontes Prado

**SUBCOMISSÃO DE AVALIAÇÃO  
DE PUBLICAÇÕES**

José Aparício Brittes Funck  
Victor Hugo Travassos da Rosa  
Humberto Gomes Ferraz  
Fabian Teixeira Primo  
Armando da Silva Cunha

## COLABORADORES DO FASCÍCULO 5

ADRIANA CRISTINA SANFELICE  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

ALCIDES GUIMARÃES DA ROCHA  
Químico Industrial  
Gerente Controle de Qualidade da  
Pharmacia & Upjohn Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

ALCIDES HORIE  
Farmacêutico  
Gerente Controle de Qualidade  
FURP – Fundação Para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

ALEXANDRE DAMAREN CAUDURO  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

AMÉLIA TERESINHA HENRIQUES  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANNA CAROLINA DOMINGOS DA SILVA  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ANA CRISTINA R. DE BARROS CORREIA  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

ANA LAURA VENQUIARUTI ESCARRONE  
Farmacêutica  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA LÚCIA ABOY  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANA PAULA FLEIG SAIDELLES  
Professora  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA PAULA LAGO DE OLIVEIRA  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

ANA PAULA PEREIRA BRITO  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

ANA RITA BREIER  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANDRÉ HENRIQUE F. DE BRAGA E BESSA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ANDRÉ LUIZ GEMAL  
Diretor  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

ANDRÉA INÊS HORN ADAMS  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ANGELA LOPES PINTO  
Farmacêutica  
Biobras S.A  
Montes Claros, MG

ANTÔNIA DE ARAÚJO OLIVEIRA  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
São Paulo, SP

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA  
Professor  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

AUGUSTO VILSON BORTOLUZZI  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

AURÉLIO MARANDUBA  
Químico  
Diretor Presidente  
Quiral Química do Brasil S/A  
Juíz de Fora, MG

BRENO DE CARVALHO E SILVA  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

BRENO XAVIER FERNANDES PIRES  
Estudante de Farmácia  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

BRUNO LUTTIANI DE ARAÚJO ALVES  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

CARLA CAFARATE NUNES  
Bolsista  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CARLOS DANIEL MENEGHETTI  
Químico  
Supervisor de Controle de Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São José dos Campos, SP

CAROLINA LUPI DIAS  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CÁSSIA VIRGINIA GARCIA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CECÍLIA ELENA FIGUEIREDO OGNIBENE  
Farmacêutica  
Sanrisil S/A  
São Paulo, SP

CÉLIA DE FREITAS GUIMARÃES PRAÇA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

CÉLIA GERVÁSIO CHAVES  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

CÉLIA YOKO SASAKI  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade da  
União Química Farmacêutica S. A e  
Biolab Sanus Farmacêutica Ltda  
Taboão da Serra, SP

CELSO F. BITTENCOURT  
Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

CHRISTIAN FERNANDES  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**CRISTIANE MENDONÇA DE OLIVEIRA**

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**CINTIA SATIE QUICU**

Química  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

**CLARICE MITIE SANO YUI**

Farmacêutica  
Diretora Técnica  
Medley S/A Industria Farmacêutica  
Campinas, SP

**CLÁUDIA MARIA R. DE C. DOS SANTOS**

Farmacêutica da CPRFB  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

**CLÁUDIA REGINA MARQUETTI CHAVES**

Professora  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

**CLAUDIO VALÉRIO BORTALIERO**

Farmacêutico  
Supervisor de CTC&QC do  
Laboratório Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

**CLEBER ALBERTO SCHMIDT**

Farmacêutico  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

**CLÉSIO SOLDATELLI PAIM**

Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

**CLEUSA BONNA**

Professora  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

**CYPRIANO CARDOSO FILHO**

Farmacêutico  
Associação Brasileira de Farmacêuticos  
Rio de Janeiro, RJ

**DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL**

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

**DANIELA DAL MOLIM GHISLENI**

Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

**DANIELLE COUTINHO LORDÃO**

Farmacêutica da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

**DÉBORA BEZERRA MONTEIRO**

Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

**DÉBORA CRISTINA DE OLIVEIRA**

Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

**DENISE D'AVANÇO PELEGRINI**

Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

**ÉDER LISANDRO DE MORAES FLORES**

Químico Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

**EDUARDO ALMEIDA GOMES**

Bolsista da CPRFB  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO DA SILVA PEREIRA  
Bolsista da CPRFB  
Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA  
Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada  
Erechim, RS

EDUARDO CHAVES LEAL  
Farmacêutico  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO SCHMITT DE SOUZA  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELAINE DE FERITAS MAGATONI  
Química industrial  
Supervisora de Controle de Qualidade  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

ELIANA C. M. NUNES  
Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ELIANE PEREIRA DOS SANTOS  
Química Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ELIANE SOUZA CARVALHO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH DE ALBUQUERQUE LÚCIO  
Professora  
Instituto de Química da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

ELIZABETH S. YAMATOGLI  
Farmacêutica  
Gerente da Garantia de Qualidade  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

ELISETE VELOSO  
Química  
Gerente de Controle de Qualidade  
Aventis Pharma Ltda  
Suzano, SP

ELZIRIA DE AGUIAR NUAN  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ÉRICA MONTEIRO MORANELI VIEIRA  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES  
Professor  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ERICK JOSÉ RAMO  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

FABIAN TEIXEIRA PRIMO  
Farmacêutico  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

FABIANA QUATRIM  
Auxiliar-técnico da CPRFB  
Santa Maria, RS

FABIANA TREVIZOLI  
Química  
Supervisora de Controle de Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
João Pessoa, PB

FÁBIO SANTOS DE SOUZA  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

FELIPE ANTONACCI CONDESSA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

FERNANDA PEDROSO RUNHA  
Farmacêutica  
Gerente de Garantia de Qualidade  
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São José dos Campos, SP

FERNANDO C. REIS  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia de Qualidade da  
Roche Químicos e Farmacêuticos S/A  
Rio de Janeiro, RJ

FLÁVIA MARIANO PINTO  
Técnica Química  
Analista Júnior de Laboratório  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

FLÁVIA RESENDE  
Bolsista CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

FLAVIO VALENTE  
Farmacêutico  
Gerente de Produtos  
Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

GERALDO FENERICH  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Ministério da Saúde  
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

GISELE RODRIGUES DA SILVA  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

GIZELE SILVA CRUVINEL  
Bióloga  
Supervisora da Microbiologia  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

H. J. KILLIAN  
Farmacêutico  
Diretor Industrial  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

HELICIO LA SCALA TEIXEIRA  
Farmacêutico  
Diretor de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

HELMOZ ROSENIAIM APPELT  
Professor  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

HILDEBERTO CALDAS DE SOUSA  
Professor  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG

ISABELA DA COSTA CESAR  
Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

IVETE BORTOLUCCI

Química  
Gerente Garantia da Qualidade  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

JAMILLE FERNANDES LULA

Professora  
Departamento de Ciências Biológicas  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto  
Ouro Preto, MG

JANAÍNA CHAVES ORTIZ

Química da CPRFB  
Curso de Química da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JANE BEATRIZ LIMBERGER

Farmacêutica  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Professor  
Curso de Farmácia da  
Universidade Estadual de Maringá  
Maringá, PR

JOÃO CARLOS VICTORELLI

Engenheiro Químico  
Diretor Industrial  
Globe Química Ltda  
Cosmópolis, SP

JORGE COSTA

Farmacêutico  
Gerente de Controle de Qualidade  
Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico  
São Paulo, SP

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

JOSÉ ANTÔNIO DE AQUINO RIBEIRO

Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK

Professor  
Curso de Ciências Farmacêuticas do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

JOSÉ ROBERTO F. DE ALMEIDA

Químico  
Superintendente Industrial  
Laboratório Sintofarma S/A  
Tabuão da Serra, SP

JULIANA MARGARIDA MARTINS

Professora  
Departamento de Ciências Biológicas da  
UNIPAR  
Umuarama, PR

JULIANO SMANIOTO BARIN

Farmacêutico da CPRFB  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

JULIO CÉSAR CAJARANA

Farmacêutico  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

JULIO CÉSAR CARESTIATO

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LAURA JANE MOREIRA SANTIAGO

Professora  
Centro de Biotecnologia e Biotecnologia da  
Universidade Estadual do Norte Fluminense  
Niterói, RJ

LAURO DOMINGOS MORETTO  
Farmacêutico  
Vice-presidente executivo da  
Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

LÁZARO DE JESUS GAMBARELI  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia e Controle de Qualidade  
ICN Farmacêutica Ltda  
Campinas, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LENISE ARNEIRO TEIXEIRA  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

LEONARDO GERALDO VIEIRA TERCEIRO  
Bolsista CPRFB,  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

LILIAN AULER MENTZ  
Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

LÚCIA LAGO HAMMES  
Farmacêutica  
Gerente de Controle de Qualidade  
Indústria Química e Farmacêutica  
Schering-Plough S. A  
Jacarepaguá, RJ

LUCIANA OLIVEIRA DOS SANTOS  
Química  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

LUCIANE VARINI LAPORTA  
Farmacêutica  
Secretária-executiva da CPRFB,  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

LUIS FELIPE DIAS LOPES  
Professor  
Departamento de Estatística da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARCELO ANTONIO DE OLIVEIRA  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARCELO SELHORST  
Assistente da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARCIA CRISTINA LOPES  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

MÁRCIA FOSTER MESKO  
Química da CPRFB  
Curso de Química da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MÁRCIA JUSAN FERNANDES  
Química da CPRFB  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde  
Rio de Janeiro, RJ

MÁRCIA VIGNOLI DA SILVA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MÁRCIO POZZOBON PEDROSO  
Químico Industrial  
Curso de Química Industrial da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

MARCO AURÉLIO XAVIER

Farmacêutico  
Biobras S.A  
Montes Claros, MG

MARCOS ROBERTO DOS SANTOS

Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia do  
Centro Universitário Franciscano  
Santa Maria, RS

MARCUS SOALHEIRO

Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento  
Nortec Química – Desenvolvidos  
Tecnológicos Ltda  
Rio de Janeiro, RJ

MARCUS VINICIUS DE OLIVEIRA ANDRADE

Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARGARIDA TERUKO KATO

Farmacêutica  
Chefe do Controle de Qualidade  
FURP – Fundação Para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

MARIA AUXILIADORA FONTES PRADO

Professora  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

MARIA CRISTINA T. BRAGA MESSIAS

Professora  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MARIA DO CARMO VASQUES GARCIA

Química  
Coordenadora do Programa Materiais de  
Referência/Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

MARIA DO ROSÁRIO SILVEIRA BRITTO

Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

MARIA GISELA PIROS

Farmacêutica  
Gerente Assuntos Regulatórios  
Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda  
São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO

Farmacêutica  
Diretora do Instituto Vital Brasil  
Rio de Janeiro, RJ

MARIA INÊS ROCHA MIRITELLO SANTORO

Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARIA VIRGÍNIA SCARPA G. OLIVEIRA

Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MARISA SEDO

Farmacêutica  
Diretora Industrial  
Pharmácia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

MARTHA ANA GATTUSO

Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas  
da Universidade Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

MARTIN STEPPE

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MEIRE FUSHIMI

Farmacêutica  
Diretora do Rd Inrl  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

MELISSA SCHWANZ

Bolsista da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Regional Integrada  
Erechim, RS

MICHELA DENOBILE  
Farmacêutica da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE  
Professora  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

MIRIAM ANDERS APEL  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

MITSUKO TABA OHARA  
Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

NADIA MARIA VOLPATO  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ

NADIA SOUZA DE OLIVEIRA  
Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NARA DEITOS BITTENCOURT  
Psicopedagoga  
Santa Maria, RS

NELSON DE OLIVEIRA  
Químico  
Auditor  
Laboratórios Pfizer Ltda  
Guarulhos, SP

NELSON DOS SANTOS JÚNIOR  
Farmacêutico  
Coordenador de Vigilância Sanitária  
Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

NEUZA MOMOCO SASSKI  
Química  
Química de Desenvolvimento  
Globe Química Ltda  
Cosmópolis, SP

NIKOLAI SHARAPIN  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR  
Farmacêutico  
Faculdade de Farmácia  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG

NILZETE PAIVA DE SOUZA  
Química  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

OCTÁVIO A. FRANÇA PRESGRAVE  
Biólogo  
Instituto Nacional de Controle de  
Qualidade em Saúde/INCQS/FIOCRUZ  
Rio de Janeiro, RJ

OSNIR DE SÁ VIANA  
Farmacêutico  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

PAOLO BARTOLINI  
Químico  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares  
da Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

PATRICIA DINIZ SANTANA  
Farmacêutica  
Biobras S.A  
Montes Claros, MG

PAULA GIORGI  
Farmacêutica  
Analista Júnior  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

PAULA PIERROT CAVALLIERI  
Bolsista de CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

PAULO CESAR ARRUDA MARQUES  
Farmacêutico da CPRFB  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará  
Fortaleza, CE

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA  
Professor  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PAULO ROBERTO SALGADO DE FREITAS  
Farmacêutico  
Biobras S.A  
Montes Claros, MG

PEDRO EDUARDO FROEHLICH  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

PEDRO ROS PETROVICK  
Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RAFAEL DEITOS BEGINS  
Auxiliar da CPRFB  
Santa Maria, RS

RAQUEL DUARTE DE TOLEDO  
Secretária  
Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica  
São Paulo, SP

RENATA PEREIRA LIMBERGER  
Professora  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

RENATO CHARLES DIAS  
Farmacêutico  
Biobras S.A  
Montes Claros, MG

RENATO MEDEIROS SILVA  
Químico  
Supervisor do Laboratório de Equivalência  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda.  
São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA  
Farmacêutico  
Secretário da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

RICARDO MAGELA ROCHA  
Gerente de Controle de Qualidade  
EMS Indústria Farmacêutica Ltda  
Hortolândia, SP

RICARDO PEREIRA LOURO  
Professor  
Instituto de Biociências da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

ROBERTA VINHAS BERTOLINI  
Farmacêutica  
Analista de Laboratório  
FURP - Fundação Para o Remédio Popular  
Guarulhos, SP

ROBERTA UTIDA  
Química  
Coordenadora Desenvolvimento/Validação  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

ROSIMAR LEITENBERG DA SILVEIRA  
Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

ROZENDO YUNES  
Professor  
Instituto de Química da  
Universidade Federal de Santa Catarina  
Florianópolis, SC

RODRIGO DIAS MARTINS  
Químico  
Analista Desenvolvimento/Validação  
BYK Química Farmacêutica Ltda  
Jaguariúna, SP

RUBENS VINHA JUNIOR

Engenheiro mecânico  
Gerente de Garantia de Qualidade  
Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda  
São Paulo, SP

RUI OLIVEIRA MACÊDO

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal da Paraíba  
João Pessoa, PB

RUTH RIESINGER STRATTMANN

Farmacêutica  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SALVADOR ALVES PEREIRA

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal Fluminense  
Niterói, RJ

SARA HELENA VICENTE DA SILVA

Secretária da CPRFB  
Santa Maria, RS

SERGIO LUIZ DALMORA

Professor  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal da Santa Maria  
Santa Maria, RS

SEVERINO GRANJEIRO JÚNIOR

Farmacêutico da CPRFB  
Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife, PE

SILVIA FRIDMAN

Farmacêutica  
Sintefina Indústria e Comércio Ltda  
São Paulo, SP

SIMONE SCHRAMM

Farmacêutica  
Curso de Farmácia e Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SOLANGE TEIXEIRA SOARES SANTOS

Farmacêutica  
Gerente do Laboratório de Desenvolvimento  
Analítico  
Laboratórios Stiefel Ltda  
Guarulhos, SP

SÔNIA ELISABETE CONSTANTE

Arquivista / Desenho e Plástica  
Secretária da SCMR da CPRFB  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria, RS

SUSANA J. GATTUSO

Professora  
Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas  
da Universidade Nacional de Rosário  
Rosário, Argentina

SUZANA NOGUEIRA

Farmacêutica  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

TATIANA PEREIRA DE SOUZA

Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

TERESINHA DE JESUS ANDREOLI PINTO

Professora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

TÉRCIO PASCHKE OPPE

Professor  
Faculdade de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

VALDIR CECHINEL FILHO

Professor  
Universidade do Vale do Itajaí  
Itajaí, SC

VALMIR CAMPIOTTI

Bolsista da CPRFB  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, SP

VÂNIA BORTOLETO SABBAG  
Química industrial  
Gerente de Controle de Qualidade  
Asta Médica Ltda  
São Paulo, SP

VERGÍNIA T. B. MACIEL SCHIAVO  
Farmacêutica  
Coordenadora de Pesquisa e Desenvolvimento  
E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda.  
São Paulo, SP

VILMA LIMA  
Farmacêutica  
Rhodia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

VIRNA JOSIANE AURELIO SCHUCK  
Farmacêutica  
Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS

WILSON BERTONCINI  
Farmacêutico  
Gerente de Garantia e Controle de Qualidade  
Pharmacia Brasil Ltda  
São Paulo, SP

WILSON REINHARDT FILHO  
Farmacêutico  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
São Paulo, SP

YEDO ALQUINI  
Professor  
Departamento de Botânica da  
Universidade Federal do Paraná  
Curitiba, PR

**MEMBROS DA CPRFB QUE PARTICIPARAM DA ELABORAÇÃO  
DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ANDRÉ LUIZ GEMAL	JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA
ANDREJUS KOROLKOVAS †	MARIA GISELA PIROS
ANGELO JOSÉ COLOMBO	PEDRO ROSS PETROVICK
ANTÔNIO JOSÉ ALVES	SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES
ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO	SÉRGIO HENRIQUE FERREIRA
ELZA ANDERS SAAD	SUZANA MACHADO DE ÁVILA
JOÃO GILVAN ROCHA	THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI
JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS QUENTAL	

**SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ENVOLVIDOS  
NA PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ALBERTO FURTADO RAHDE  
ANTÔNIO CARLOS ZANINI  
BALDUR OSCAR SCHUBERT  
CARLOS SANTANA †  
ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI  
FRANCISCO DE ASSIS REIS  
GONZALO VECINA NETO  
JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR  
JOÃO GERALDO MARTINELLI

JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES  
JOSÉ RIBEIRO  
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA  
MARTA NÓBREGA MARTINEZ  
NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO  
PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ  
ROBERTO CHABO  
RONAN TANUS

## TEXTOS REVISADOS DA 4ª EDIÇÃO E DE EDIÇÕES ANTERIORES

### *Monografias*

- Ácido iopanóico (213)
- Ácido láctico (214)
- Ácido undecilênico (215)
- Azatioprina (217)
- Brometo de sódio (219)
- Castanha-da-índia (221)
- Citrato de lítio (224)
- Cloridrato de piridoxina (227)
- Epinefrina (232)
- Guaraná (236)
- Heparina cálcica (31)
- Heparina cálcica, solução injetável (31.1)
- Heparina sódica (32)
- Heparina sódica, solução injetável (32.1)
- Hidróxido de potássio (237)
- Iodeto de potássio (238)
- Nitrofurantoina (241)
- Nitroprusseto de sódio (242)
- Óxido de zinco (243)
- Petrolato branco (244)
- Riboflavina (248)
- Soros hiperimunes para uso humano (100)
- Soro antibotrópico (101)
- Soro antibotrópico-crotálico (102)
- Soro antibotrópico-laquéutico (103)
- Soro antibotulínico (104)
- Soro anticrotálico (105)
- Soro antidiftérico (106)
- Soro antielapídico (107)
- Soro antiescorpiônico (108)
- Soro anti-rábico (109)
- Soro antitetânico para uso humano (110)
- Subcarbonato de bismuto (250)
- Sulfametoxazol (251)
- Sulfito de sódio anidro (253)
- Toxóide tetânico adsorvido (113)
- Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) (115)
- Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) (116)
- Vacina contra hepatite B recombinante (118)
- Vacina contra raiva uso humano (CCL) (119)
- Vacina contra raiva uso humano (120)
- Vacina de vírus vivos contra sarampo (126)
- Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 (127)
- Vacina para uso humano (128)

### *Texto da Parte I*

#### Índice

- V.5.1.2 Pirogênios
- V.5.1.3 Toxicidade
- V.5.2.1 Ensaio biológico de oxitocina
- V.5.2.13 Ensaio biológico de vasopressina
- V.5.2.15 Ensaio biológico de felipressina
- VI.6 Médias móveis
- VI.10 Exemplos de ensaios estatísticos

# NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO QUINTO FASCÍCULO

## *Monografias*

- Ácido iopanóico, comprimidos (213.1)  
Algodão hidrófilico (216)  
Azatioprina, comprimidos (217.1)  
Azitromicina (218)  
Azitromicina, cápsulas (218.1)  
Azitromicina, suspensão oral (218.2)  
Capim-limão (220)  
Cefazolina sódica (222)  
Cefazolina sódica, pó para solução injetável (222.1)  
Cefoxitina sódica (223)  
Cefoxitina sódica, pó para solução injetável (223.1)  
Claritromicina (225)  
Claritromicina, comprimidos (225.1)  
Claritromicina, pó para suspensão oral (225.2)  
Cloridrato de dopamina (226)  
Cloridrato de metoclopramida, comprimidos (142.1)  
Cloridrato de metoclopramida, solução injetável (142.2)  
Cloridrato de metoclopramida, solução oral (142.3)  
Cloridrato de piridoxina, comprimidos (227.1)  
Cloridrato de sertralina (228)  
Cloridrato de sertralina, comprimidos (228.1)  
Compressa de gaze (229)  
Didanosina (230)  
Didanosina, comprimidos (230.1)  
Dióxido de silício (231)  
Estévia (233)  
Fita adesiva (234)  
Gaze petrolato (235)  
Metilbrometo de homatropina (239)  
Nevirapina (240)  
Nitrofurantóina, cápsulas (241.1)  
Nitrofurantóina, drágeas (241.2)  
Pitangueira (245)  
Quebra-pedra (246)  
Quebra-pedra (247)  
Sais para reidratação oral (249)  
Sulfametoxazol e trimetoprima, comprimidos (251.1)  
Sulfametoxazol e trimetoprima, suspensão oral (251.2)  
Sulfato de salbutamol (252)  
Sulfato de salbutamol, comprimidos (252.1)  
Sulfato de salbutamol, solução oral (252.2)  
Sutura cirúrgica absorvível (254)  
Sutura cirúrgica não-absorvível (255)  
Tartarato de metoprolol (256)  
Tartarato de metoprolol, comprimidos (256.1)  
Tecido gaze hidrófila purificada (257)  
Trimetoprima (258)

## *Texto da Parte I*

- V.5.2.6.1 Ensaio biológico de heparina pelo método do tempo de tromboplastina parcial ativada  
V.5.2.6.2 Ensaio biológico de heparina pelo método da inibição da coagulação do plasma ovino  
V.6.1 Resistência à tração  
V.6.2 Diâmetro de suturas  
V.6.3 Teste para suturas encastoadas  
V.6.4 Determinação da absorção  
V.6.5 Determinação do comprimento da fibra

## MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 5

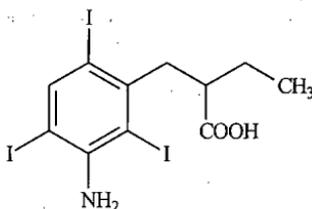
MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Ácido iopanóico	213	(2003)
Ácido iopanóico, comprimidos	213.1	(2003)
Ácido láctico	214	(2003)
Ácido undecilênico	215	(2003)
Algodão hidrófilo	216	(2003)
Azatioprina	217	(2003)
Azatioprina, comprimidos	217.1	(2003)
Azitromicina	218	(2003)
Azitromicina, cápsulas	218.1	(2003)
Azitromicina, suspensão oral	218.2	(2003)
Brometo de sódio	219	(2003)
Capim-limão	220	(2003)
Castanha-da-índia	221	(2003)
Cefazolina sódica	222	(2003)
Cefazolina sódica, pó para solução injetável	222.1	(2003)
Cefoxitina sódica	223	(2003)
Cefoxitina sódica, pó para solução injetável	223.1	(2003)
Citrato de lítio	224	(2003)
Claritromicina	225	(2003)
Claritromicina, comprimidos	225.1	(2003)
Claritromicina, pó para suspensão oral	225.2	(2003)
Cloridrato de dopamina	226	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, comprimidos	142.1	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução injetável	142.2	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução oral	142.3	(2003)
Cloridrato de piridoxina	227	(2003)
Cloridrato de piridoxina, comprimidos	227.1	(2003)
Cloridrato de sertralina	228	(2003)
Cloridrato de sertralina, comprimidos	228.1	(2003)
Compressa de gaze	229	(2003)
Didanosina	230	(2003)
Didanosina, comprimidos	230.1	(2003)
Dióxido de silício	231	(2003)
Epinefrina	232	(2003)
Estévia	233	(2003)
Fita adesiva	234	(2003)
Gaze de petrolato	235	(2003)
Guaraná	236	(2003)
Heparina cálcica	31	(2003)
Heparina cálcica, solução injetável	31.1	(2003)
Heparina sódica	32	(2003)
Heparina sódica, solução injetável	32.1	(2003)
Hidróxido de potássio	237	(2003)
Iodeto de potássio	238	(2003)
Metilbrometo de homatropina	239	(2003)
Nevirapina	240	(2003)
Nitrofurantóina	241	(2003)
Nitrofurantóina, cápsulas	241.1	(2003)
Nitrofurantóina, drágeas	241.2	(2003)
Nitroprusseto de sódio	242	(2003)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Óxido de zinco	243	(2003)
Petrolato branco	244	(2003)
Pitangueira	245	(2003)
Quebra-pedra	246	(2003)
Quebra-pedra	247	(2003)
Riboflavina	248	(2003)
Sais para reidratação oral	249	(2003)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2003)
Soro antibotrópico	101	(2003)
Soro antibotrópico-crotálico	102	(2003)
Soro antibotrópico-laquéutico	103	(2003)
Soro antibotulínico	104	(2003)
Soro anticrotálico	105	(2003)
Soró antidiftérico	106	(2003)
Soro antielapídico	107	(2003)
Soro antiescorpiônico	108	(2003)
Soro anti-rábico	109	(2003)
Soro antitetânico para uso humano	110	(2003)
Subcarbonato de bismuto	250	(2003)
Sulfametoxazol	251	(2003)
Sulfametoxazol e trimetoprima, comprimidos	251.1	(2003)
Sulfametoxazol e trimetoprima, suspensão oral	251.2	(2003)
Sulfato de salbutamol	252	(2003)
Sulfato de salbutamol, comprimidos	252.1	(2003)
Sulfato de salbutamol, solução oral	252.2	(2003)
Sulfito de sódio anidro	253	(2003)
Sutura cirúrgica absorvível	254	(2003)
Sutura cirúrgica não-absorvível	255	(2003)
Tartarato de metoprolol	256	(2003)
Tartarato de metoprolol, comprimidos	256.1	(2003)
Tecido de gaze hidrófila purificada	257	(2003)
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2003)
Trimetoprima	258	(2003)
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2003)
Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2003)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2003)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2003)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2003)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2003)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2003)
Vacina para uso humano	128	(2003)
<b>Cápsulas</b>		
Azitromicina	218.1	(2003)
Nitrofurantoína	241.1	(2003)
<b>Comprimidos</b>		
Ácido iopanóico	213.1	(2003)
Azatioprina	217.1	(2003)
Claritromicina	225.1	(2003)
Cloridrato de metoclopramida	142.1	(2003)
Cloridrato de piridoxina	227.1	(2003)
Cloridrato de sertralina	228.1	(2003)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Didanosina	230.1	(2003)
Sulfametoxazol e trimetoprima	251.1	(2003)
Sulfato de salbutamol	252.1	(2003)
Tartarato de metoprolol	256.1	(2003)
<b>Drágeas</b>		
Nitrofurantóina	241.2	(2003)
<b>Pó para soluções injetáveis</b>		
Cefazolina sódica	222.1	(2003)
Cefoxitina	223.1	(2003)
<b>Pó para suspensões orais</b>		
Claritromicina	225.2	(2003)
<b>Soluções injetáveis</b>		
Cloridrato de metoclopramida	142.2	(2003)
Heparina cálcica	31.1	(2003)
Heparina sódica	32.1	(2003)
<b>Soluções orais</b>		
Cloridrato de metoclopramida	142.3	(2003)
Fluoreto de sódio	151.1	(2003)
Sulfato de salbutamol	252.2	(2003)
<b>Soros</b>		
Hiperimunes para uso humano	100	(2003)
Antibotrópico	101	(2003)
Antibotrópico-crotálico	102	(2003)
Antibotrópico-laquético	103	(2003)
Antibotulínico	104	(2003)
Anticrotálico	105	(2003)
Antidiftérico	106	(2003)
Antielapídico	107	(2003)
Antiescorpiónico	108	(2003)
Anti-rábico	109	(2003)
Antitetânico para uso humano	110	(2003)
<b>Suspensões orais</b>		
Azitromicina	218.2	(2003)
Sulfametoxazol e trimetoprima	251.2	(2003)
<b>Vacinas</b>		
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2003)
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2003)
Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2003)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2003)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2003)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2003)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2003)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2003)
Vacina para uso humano	128	(2003)

# MONOGRAFIAS

ÁCIDO IOPANÓICO  
*Acidum iopanoicum*



$C_{11}H_{12}I_3NO_2$

570,93

0707.01-5

Ácido 3-amino- $\alpha$ -etil-2,4,6-triodobenzenopropanóico

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{11}H_{12}I_3NO_2$ , em relação à substância dessecada.

a *solução (2)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (4)*.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou branco-amarelado de odor leve característico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol absoluto, clorofórmio, éter etílico e metanol. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

**C.** Misturar cerca de 0,1 g da amostra com 50 mg de carbonato de cálcio. Aquecer até total carbonização. Esperar o resíduo esfriar e adicionar 5 ml de água quente. Aquecer em banho-maria por 5 minutos e filtrar. A solução responde às reações do íon iodeto (V.3.1.1).

Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão (V.2.2):* 152 °C a 158 °C.

**D.** Aquecer cerca de 50 mg da amostra em cápsula de porcelana sob chama. Ocorre liberação de vapores violáceos.

IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos da absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido iopanoico padrão, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A *solução (1)* é límpida e não mais corada do que a *solução (3)* (V.2.12).

*Solução (1):* solução da amostra a 5% (p/V) em hidróxido de sódio *M*.

*Solução (2):* adicionar 24 ml de solução base de cloreto férrico, 6 ml de solução base de cloreto cobaltoso e 70 ml de ácido clorídrico a 1% (V/V).

**B.** Examinar os cromatogramas obtidos em *Substâncias relacionadas*. Nebulizar com dimetilaminocinamaldeído a 0,1% (p/V) em mistura de ácido clorídrico e etanol (1:99). A mancha principal obtida com

*Solução (3):* a 50 ml da *solução (2)* adicionar 50 ml de ácido clorídrico a 1% (V/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1),

utilizando sílica gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de dioxana, metanol, tolueno e amônia concentrada (50:20:20:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 10 ml, dissolver em mistura de amônia 10 M e metanol (3:97) e completar o volume com a mesma mistura de solventes.

**Solução (2):** transferir 1 ml da *solução (1)* para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com mistura de amônia 10 M e metanol (3:97).

**Solução (3):** transferir 1 ml da *solução (2)* para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com mistura de amônia 10 M e metanol (3:97).

**Solução (4):** transferir 50 mg de ácido iopanóico padrão para balão volumétrico de 5 ml, dissolver em mistura de amônia 10 M e metanol (3:97) 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 (3)* (0,2%).

**Iodo livre.** Agitar cerca de 0,2 g da amostra com 2 ml de água e 2 ml de clorofórmio, por 1 minuto. A fase clorofórmica não apresenta coloração violeta.

**Cloretos (V.3.2.1).** Agitar cerca de 0,5 g em 10 ml de ácido nítrico 2 M e 15 ml de água por 5 minutos e

filtrar. Utilizar 10 ml do filtrado e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,018% (180 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 1 hora. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e transferir para balão de fundo redondo de 250 ml. Adicionar 30 ml de hidróxido de sódio 1,25 M e 0,5 g de zinco em pó. Aquecer a mistura sob refluxo por 30 minutos. Esfriar até temperatura ambiente, lavar a porção interna do condensador com 20 ml de água destilada e filtrar. Lavar o balão e o filtro com pequenas porções de água. Adicionar 5 ml de ácido acético glacial e 1 ml de tetrabromofenoltaleína etil éster SI. Titular com nitrato de prata 0,05 M SV até a mudança de cor do precipitado de amarelo para verde. Cada ml de nitrato de prata 0,05 M SV equivale a 9,516 mg de C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>I<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante diagnóstico (meio radiopaco).

## XII.1. INDICADORES

### Tetrabromofenoltaleína etil éster SI

**Preparação** – Dissolver 0,1 g de tetrabromofenoltaleína etil éster em 90 ml de ácido acético glacial e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes do uso.

## ÁCIDO IOPANÓICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{11}H_{12}I_3NO_2$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesquisar quantidade do pó equivalente a 30 mg de ácido iopanóico. Adicionar 10 ml de etanol. Agitar e filtrar. Evaporar o filtrado até a secura e dessecar o resíduo a 105 °C, até peso constante. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido iopanóico padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Examinar os cromatogramas obtidos em *Substâncias relacionadas*. Nebulizar com dimetilaminocinamaldeído a 0,1% (p/V) em mistura de ácido clorídrico e etanol (1:99). A mancha principal obtida com a *solução (2)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (4)*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ácido iopanóico com duas porções de 10 ml de acetona e filtrar. Evaporar o filtrado até resíduo. Aquecer 50 mg do resíduo em cápsula de porcelana sob chama. Ocorre liberação de vapores violáceos de iodo.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (V.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (V.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Friabilidade (V.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Desintegração (V.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (V.1.6).** Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monogra-

### F. BRAS. IV, 2003

fia de *Ácido iopanóico*. Preparar a *solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Extrair quantidade do pó equivalente a 1 g de ácido iopanóico com 5 porções de 10 ml de etanol, filtrar e evaporar sob pressão reduzida rotatório. Dissolver o resíduo em 10 ml de mistura de amônia 10 M e metanol (3:97).

**Cloretos (V.3.2.1).** Pesquisar e triturar os comprimidos. Pesquisar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de ácido iopanóico. Transferir para balão volumétrico de 50 ml e adicionar 10 ml de ácido nítrico 2 M e 15 ml de água. Agitar por 5 minutos. Completar o volume com água e deixar em repouso por 5 minutos. Filtrar. Utilizar 10 ml do filtrado e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,018% (180 ppm).

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesquisar, exatamente, quantidade do pó equivalente a 1 g de ácido iopanóico e triturar com 10 ml de hexano. Deixar a mistura decantar e filtrar. Repetir a trituração com 10 ml de hexano. Filtrar utilizando o mesmo filtro e desprezar os filtrados. Aquecer o resíduo com 10 ml de etanol a 70% (V/V) neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando azul de timol SI como indicador. Filtrar utilizando o mesmo filtro. Lavar o resíduo com quatro porções de 10 ml de etanol a 70% (V/V). Esfriar os extratos etanólicos até temperatura ambiente. Adicionar 3 a 5 gotas de azul de timol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 57,093 mg de  $C_{11}H_{12}I_3NO_2$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

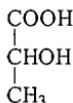
Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁCIDOLÁTICO

*Acidum lacticum*



$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$

90,08

0729.01-9

Ácido 2-hidroxiopropanóico

Consiste em mistura do ácido 2-hidroxiopropanóico e seus produtos de condensação, tais como ácido lactoil-lático, ácidos poliláticos e água. O equilíbrio entre ácido lático e os ácidos poliláticos é dependente da concentração e da temperatura. O ácido lático normalmente é um racemato (*R,S*-ácido lático), mas o isômero (+) *S* pode predominar. Contém, no mínimo, 88,0% e, no máximo, 92,0% de  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ .

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Líquido viscoso incolor ou levemente amarelo.

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

### Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão** (V.2.2): funde em torno de 18 °C.

**Poder rotatório** (V.2.8): -0,05° a +0,05°, do ácido lático racêmico.

### IDENTIFICAÇÃO

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

B. Responde à reação do íon lactato (V.3.1.1).

F. BRAS. IV, 2003

### 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 coloração não é mais intensa do que a da solução padrão de cor F (V.2.12).

**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 nesta solução, antes ou depois do aquecimento, não é mais intensa do que a mistura de 1 ml de água e 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Sulfatos** (V.3.2.2). Diluir 7,5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 15 ml com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3). Utilizar 12 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cálcio** (V.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.** A 10 ml de solução a 1% (p/V), acidificada com ácido nítrico, adicionar algumas gotas de nitrato de prata 0,1 M. Não ocorre opalescência imediata.

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

**Ácidos graxos voláteis.** Aquecer 5 g da amostra, lentamente, em erlenmeyer fechado, a 50 °C por 10 minutos. Nenhum odor desagradável, semelhante ao de ácidos graxos de cadeia pequena, é percebido imediatamente após a abertura do frasco.

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Lavar um tubo de ensaio com ácido sulfúrico e deixar escorrer por 10 minutos. Adicionar 5 ml de ácido sulfúrico ao tubo de ensaio e, cuidadosamente, acrescentar 5 ml da amostra. Manter o tubo a 15 °C. Não se desenvolve coloração escura na interface dos dois ácidos, por um período de 15 minutos.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Pirogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. O teste deve ser realizado se a amostra for utilizada para a produção de soluções parenterais de grande volume con-

forme RDC 210 (BPF). Transferir 3,46 g da amostra para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 38,4 ml de solução de hidróxido de sódio M preparado em 100 ml de água para injetáveis. Ferver por 5 minutos, resfriar e completar o volume com água para injetáveis. Injetar 10 ml/kg.

#### DOSEAMENTO

Transferir 1 g da amostra para erlenmeyer, adicionar 10 ml de água e 20 ml de hidróxido de sódio M. Fechar o frasco e deixar em repouso por 30 minutos. Utilizar 0,5 ml de solução de fenolftaleína SI como indicador, 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.

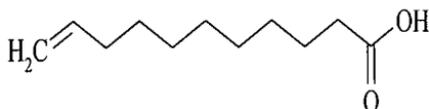
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Agente tamponante.

ÁCIDO UNDECILÊNICO  
*Acidum undecylenicum*



$C_{11}H_{20}O_2$

184,28

1263.01-3

Ácido 10-undecenóico

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

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Massa cristalina branca ou amarela pálido, ou líquido incolor ou amarelo pálido, com odor característico.

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

IDENTIFICAÇÃO

A. Temperatura de congelamento (V.2.4). Não menos que 21 °C.

B. Índice de refração (V.2.6). 1,447 a 1,448.

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 a 3% (p/V). A solução de permanganato de potássio descora.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de iodo (V.3.3.10). 131 a 138.

**Densidade relativa** (V.2.5). 0,910 a 0,913.

**Ácidos hidrossolúveis.** A 5 ml da amostra adicionar 5 ml de água, homogeneizar e filtrar a camada aquosa em papel de filtro umedecido com água. Adicionar 1 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 1 gota de alaranjado de metila SI em 5 ml de água.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,15%.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,75 g em 50 ml de etanol, adicionar 3 gotas de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 *M* SV até coloração rosa persistente por, pelo menos, 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 herméticos e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico tópico.

## ALGODÃO HIDRÓFILO

### *Gossypium depuratum*

Algodão hidrófilo é constituído por pêlos da semente de variedades cultivadas de *Gossypium hirsutum* Linné, ou de outras espécies de *Gossypium* (Fam. Malvaceae), isentos de gordura, de impurezas aderentes, alvejados e esterilizados na sua embalagem final.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de absorção** (V.6.4). Determinar por 10 segundos de submersão, em água, a 25 °C. O algodão retém, no mínimo, 24 vezes seu peso em água.

**Comprimento da fibra** (V.6.5). No mínimo 60% das fibras, em peso, devem apresentar comprimento igual ou superior a 12,5 mm e, no máximo, 10% das fibras, em peso, devem apresentar comprimento igual ou inferior a 6,25 mm.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Alcalinidade ou acidez.** Umedecer, completamente, cerca de 10 g da amostra com 100 ml de água recentemente fervida e resfriada. Transferir, com o auxílio de um bastão de vidro, duas porções de 25 ml para tubos de ensaio. A uma das porções adicionar 3 gotas de fenolftaleína SI e à outra porção adicionar 1 gota de alaranjado de metila a 0,1% SI. Não desenvolve-se coloração rósea em nenhuma das soluções.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Transferir, exatamente, cerca de 5 g da amostra para cápsula de porcelana ou platina e misturar com volume de ácido sulfúrico M suficiente para umedecer a amostra. No máximo 0,2%.

**Substâncias hidrossolúveis.** Transferir, exatamente, cerca de 10 g da amostra para béquero contendo 1 000 ml de água e ferver suavemente por 30 minutos, adicionando água para manter o volume. Filtrar, pressionando o algodão com um bastão de vidro para retirar o excesso de água. Lavar o algodão no funil com duas porções de 250 ml de água fervente, pressionando o algodão após cada lavagem. Filtrar os extratos combinados e lavar o funil com água

quente. Evaporar os extratos combinados até volume reduzido, transferir para cápsula de porcelana ou platina tarada, evaporar à secura e dessecar o resíduo a 105 °C até peso constante. No máximo 0,35% (35 mg).

**Matéria graxa.** Empacotar, exatamente, 10 g em extrator de Soxhlet, equipado com recipiente tarado e extrair com éter etílico por cinco horas em velocidade tal que o éter sifone, no mínimo, quatro vezes por hora. A solução etérea no frasco não deve demonstrar traços de coloração azul, verde ou marrom. Evaporar o extrato à secura e dessecar a 105 °C por uma hora. No máximo 0,7% (70 mg).

**Corantes.** Empacotar aproximadamente 10 g em percolador estreito e extrair lentamente com etanol até volume de percolado de 50 ml. Quando observado de cima para baixo, através de uma coluna de 20 cm de altura, o percolado pode apresentar coloração amarelada, mas sem matiz azul ou verde.

**Outros materiais estranhos.** As porções retiradas em *Comprimento da fibra* não devem conter manchas oleosas ou partículas metálicas.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

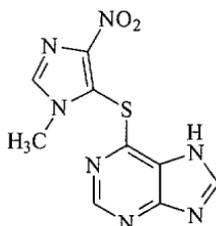
Embalado em rolos de no máximo 500 g, em volta contínua, paralelamente a um papel leve, devendo o papel ultrapassar em largura, no mínimo, 25 mm em cada terminação do rolo, de modo que seja enrolado uniforme, firmemente e adicionalmente acondicionado num recipiente bem-fechado. Pode ser embalado também em diferentes tipos de recipientes, desde que preservem as características de esterilidade.

#### ROTULAGEM

Deve apresentar frase sobre a não garantia da esterilidade caso a embalagem tenha sido aberta ou violada.

## AZATIOPRINA

Azathioprinum

 $C_9H_7N_7O_2S$ 

277.27

0083.01-1

6-[(1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio]-1H-purina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de  $C_9H_7N_7O_2S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó amarelo pálido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol e clorofórmio. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos de metais alcalinos e pouco solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 azatioprina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,00075% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo de absorção em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de azatioprina padrão.

**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. Produz-se coloração amarela. Filtrar. Adicionar 0,1 ml de nitrito de sódio a 10% (p/V) 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 e 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 SV 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 SV 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* (V.2.17.1), utilizando sílica gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de 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 diluída.

**Solução (2):** solução de mecarptopurina a 0,2 mg/ml em amônia diluída.

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** (V.2.9). Determinar em 0,5 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por Titulação.** Dissolver 0,25 g da amostra em 25 ml de dimetilformamida. Titular com tetrabutilamônio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada ml de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV equivale a 27,727 mg de  $C_9H_7N_7O_2S$ .

**B. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta** (V.2.14-3). Transferir, exatamente, cerca de

0,1 g da amostra para balão volumétrico de 500 ml, 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. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/V). Medir a absorvância da solução resultante em 280 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_9H_7N_7O_2S$  na amostra, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 628$ , 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.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Amônia diluída

*Preparação* - Transferir 375 ml de solução de amônia concentrada para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com água.

## AZATIOPRINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_9H_7N_7O_2S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando celulose microcristalina, como suporte, e mistura de butanol saturado com hidróxido de sódio 6 M, 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 quantidade do pó equivalente a 0,2 g de azatioprina para balão volumétrico de 10 ml e completar com hidróxido de amônio 6 M. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2)*: solução de azatioprina padrão a 20 mg/ml em hidróxido de amônio 6 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)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 20 mg de azatioprina e prosseguir conforme descrito no teste C de *Identificação* da monografia de *Azatioprina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 das soluções em 280 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_9H_7N_7O_2S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de azatioprina padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_9H_7N_7O_2S$  se dissolvem em 30 minutos.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,15 g de azatioprina e transferir para balão volumétrico de 500 ml. Dissolver em 20 ml de dimetilsulfóxido e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,00075% (p/V). Medir a absorvância da solução em 280 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_9H_7N_7O_2S$  nos comprimidos, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 628$ , em 280 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

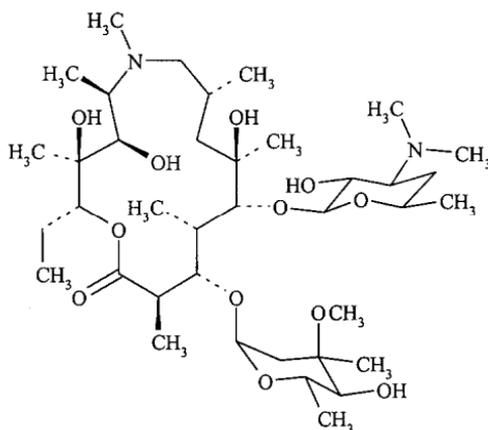
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## AZITROMICINA

*Azithromycinum* $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ 

785,02

2037.01-7

[2*R*-(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-a-L-ribohexapiranosil)oxi]-2-etil-3,4-10-triidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-b-D-xilo-hexapiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.

Apresenta potência de, no mínimo 945 µg e, no máximo, 1 030 µg de azitromicina ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ) por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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** (V.2.8): -45° a -49°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/V) em etanol, a 20°C.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 9,0 a 11,0. Determinar em solução a 0,2% (p/V), em mistura de água e metanol (1:1).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 5,0%.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. Umedecer a amostra com 2 ml de ácido nítrico e 5 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 micrométrico.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Microorganismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do microorganismo, 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 µg/ml, 0,2 µg/ml e 0,4 µg/ml.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg de azitromicina padrão, 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 µg/ml, 0,2 µg/ml e 0,4 µg/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.

#### 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* na monografia de *Azitromicina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 5,0%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na 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. Realizar as diluições seguintes utilizando solução 2.

## 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.

## 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 e até resíduo. Prosseguir conforme descrito em *Identificação* na monografia da *Azitromicina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH** (V.2.19). 8,5 a 11,0. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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** (V.2.20.1). No máximo 1.5%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação da potência* na monografia de *Azitromicina*. Preparar *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 a solução 2 como diluente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BROMETO DE SÓDIO

*Natrii bromidum*

NaBr

102.89

0142.02-6

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de NaBr, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou cristais incolores ou opacos, ligeiramente higroscópicos.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 755 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon brometo (V.3.1.1).

B. A solução a 10% (p/V) responde às reações do íon sódio (V.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 e incolor.

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 ml de azul de bromotimol SI. No máximo 0,5 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV ou 0,5 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV são necessários para promover a viragem do indicador.

**Brometos.** A 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 1 ml de amido SI, 0,1 ml de iodeto de potássio a 10% (p/V) e 0,25 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Proteger da luz por 5 minutos. Não desenvolve-se 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 descolorar completamente. Lavar as paredes do frasco com 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 ftalato de dibutila. Homogeneizar e titular com solução de tiocianato de amônio 0,1 M SV utilizando 5 ml de sulfato férrico amoniacal a 10% (p/V) 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 gasto.

**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** (V.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 e 1 ml de ácido sulfúrico a 5,5% (V/V). 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** (V.3.2.3 – Método II). Utilizar 12 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. Preparar solução de referência utilizando solução de chumbo (1 ppm Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro** (V.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** (V.3.2.9). Utilizar 10 g de amostra e prosseguir conforme des-

crita 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 (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 3%.

#### 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 a 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 a 10% (p/V) 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, anticonvulsivo.

## CAPIM-LIMÃO

### *Cymbopogon foliae*

*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf – POACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas desseccadas contendo, no mínimo, 0,5% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 60% de citral.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Andropogon citratus* DC.

#### SINONÍMIA VULGAR

Capim-cidró, capim-santo, cidró, cidirão.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As folhas secas apresentam odor característico de citral e sabor cítrico.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Planta herbácea, cespitosa, perene, de até 2 m de altura. Folhas alternas, 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, as mais externas, mais rígidas na porção basal. Lígula com 0,2 cm de altura, curta e truncada, membranosa, de coloração castanha nas folhas adultas e hialina nas folhas jovens. Tricomas simples, localizados na base da face adaxial da lâmina foliar, menores do que a lígula e distribuídos atrás desta. Em folha jovem, estes tricomas são hialinos, e quando mais velha, os localizados nos bordos da lâmina podem ser pardacentos. 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 siliciosos; 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. A espécie raramente floresce no Brasil, diferindo das espécies afins, tam-

bém cultivadas no país, pela morfologia da inflorescência e pela composição do óleo essencial.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A epiderme da face adaxial da bainha foliar, em vista frontal, exhibe células fundamentais com forma retangular característica e paredes retilíneas, com tricomas siliciosos e raros estômatos. Na face abaxial, as células fundamentais da epiderme mostram paredes bastante sinuosas, estão dispostas em fileiras e intercaladas com células esclerificadas, as quais estão localizadas na região correspondente aos agrupamentos de fibras subepidérmicas. Ocorrem escassos tricomas unicelulares siliciosos e estômatos, também dispostos em fileiras, na região entre as nervuras. Em secção transversal, as células epidérmicas voltadas para a face adaxial apresentam forma retangular com a parede periclinal externa mais espessa do que a interna. As células voltadas para a face abaxial também são achatadas tangencialmente, porém, muito menores do que as adaxiais, e com as paredes bem mais espessas. Os estômatos ocorrem no mesmo nível ou acima das demais células epidérmicas, distribuídos nas regiões entre as nervuras. O parênquima fundamental preenche quase toda a lâmina, possui células volumosas, às vezes com cloroplastídeos e seus espaços intercelulares são bem definidos. Células secretoras ocorrem neste tecido, podendo apresentar forma distinta das células parenquimáticas. Junto à face abaxial ocorre um clorênquima com poucos cloroplastídeos, de células pequenas se comparadas às do parênquima fundamental, com paredes espessas e pontoações. Os feixes vasculares são do tipo colateral e os de maior desenvolvimento estão distribuídos pelo parênquima fundamental, enquanto que os menores estão voltados para a face abaxial, junto ao clorênquima. Agrupamentos de fibras subepidérmicas ocorrem voltados para ambas as faces, em maior quantidade junto a face abaxial. Nesta, há agrupamentos com maior número de células, que acompanham os pequenos feixes vasculares e, ainda, agrupamentos com reduzido número de células, que se distribuem entre aqueles. Os agrupamentos maiores podem se estender, unindo-se com as fibras dos feixes vasculares. Junto à face adaxial, ocorrem grupos de fibras estendidas tangencialmente, acompa-

nhando os feixes vasculares maiores. Estas células apresentam lume maior do que aquelas voltadas para a face abaxial. A lâmina foliar, em vista frontal, mostra epiderme de células dispostas em fileiras e composta por células fundamentais e células especializadas: células-guarda, buliformes, subsidiárias, suberosas e tricomas silicosos. As células buliformes são exclusivas da face adaxial, volumosas e mais ou menos isodiamétricas. As células fundamentais, em ambas as faces, possuem gotas lipídicas, são retangulares, de parede anticlinal sinuosa 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 e curtos, com parede celular espessa, possuem base alargada e ápice agudo, direcionam-se ao ápice foliar, projetando-se sobre as células vizinhas. Os estômatos são tetracíticos, alternando-se com as células fundamentais, possuem células-guarda em forma de halteres e ocorrem em maior número na face abaxial. Nesta face, as células fundamentais são menores e possuem parede anticlinal mais espessa do que as da face adaxial. Em secção transversal, a lâmina foliar apresenta-se sinuosa em ambas as faces, anfiestomática e com mesofilo homogêneo. A epiderme é uniestratificada. As células fundamentais têm paredes espessas, ocorrem na região de distribuição dos feixes vasculares maiores e são muito menores do que as buliformes. Estas últimas ocorrem nas regiões correspondentes à distribuição dos feixes vasculares menores e entre os feixes vasculares mais desenvolvidos. 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, e além disso, nos feixes mais desenvolvidos, bainha mestomática. Os cordões de fibras ocorrem em ambas as faces, sempre opostos aos feixes vasculares, sendo que, na face adaxial, acompanham somente os feixes vasculares 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, onde é mais desenvolvido. Células secretoras ocorrem na região limítrofe entre o clorênquima e o parênquima fundamental, preferencialmente em posição lateral aos feixes vasculares, apresentando conteúdo denso e forma distinta. As células secretoras da bainha e da lâmina são visualizadas em reação com lugol, na qual o conteúdo celular mostra-se denso, de coloração castanha ou vermelho denso, 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 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 diclorometano, 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 essencial, obtido em *Doseamento de óleos essenciais*, 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. Observar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas obtidas com as *soluções (1) e (2)* apresentam Rf de aproximadamente 0,60, correspondendo em posição e intensidade àquela obtida com a *solução (3)*. Nebulizar a placa com solução de vanilina sulfúrica 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** (V.4.2.2). No máximo 1%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 11%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 9%.

## DOSEAMENTO

## Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 50 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

## Citral A e citral B

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.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  $\mu\text{m}$ ; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 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 essencial obtido em *Doseamento de óleos essenciais* na razão de 2:100 em éter etílico.

*Procedimento*: injetar 1  $\mu\text{l}$  da *solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O citral A (*trans*-citral) deve apresentar tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1 263 e o citral B (*cis*-citral) de 1 233. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats, segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (t_{r_x} - t_{r_n})}{(t_{r_{n+1}} - t_{r_n})}$$

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  $t_{r_n}$  e  $t_{r_{n+1}}$ );

$t_{r_n}$  = tempo de retenção do alcano com "n" carbonos;

$t_{r_{n+1}}$  = tempo de retenção do alcano com "n + 1" carbonos.

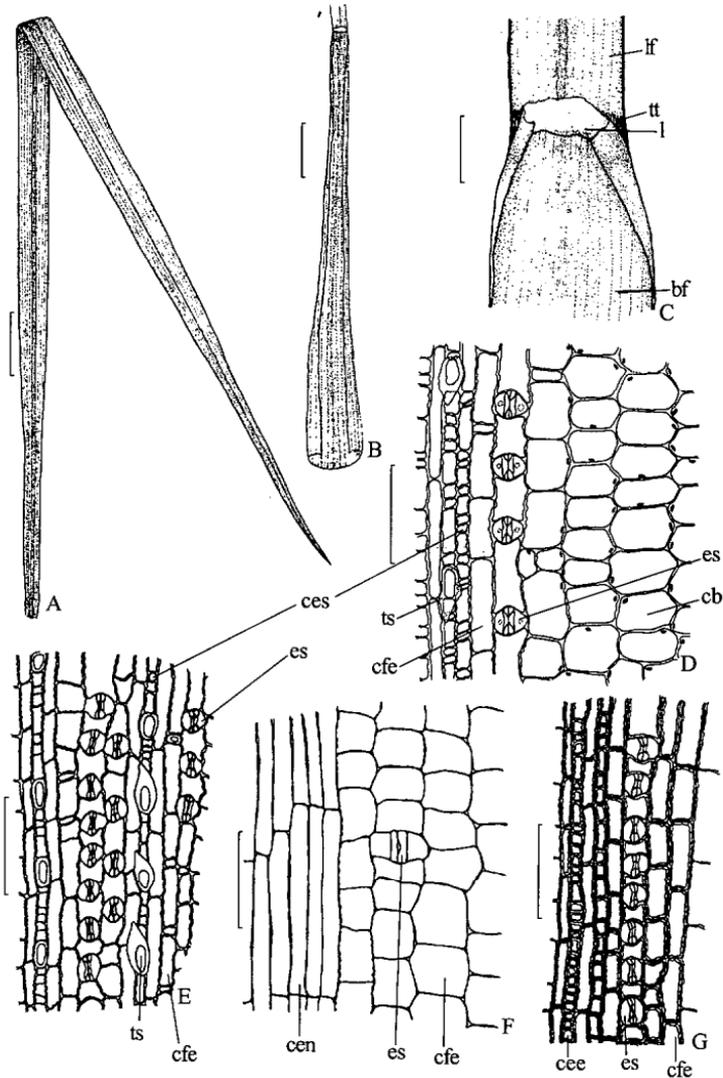
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

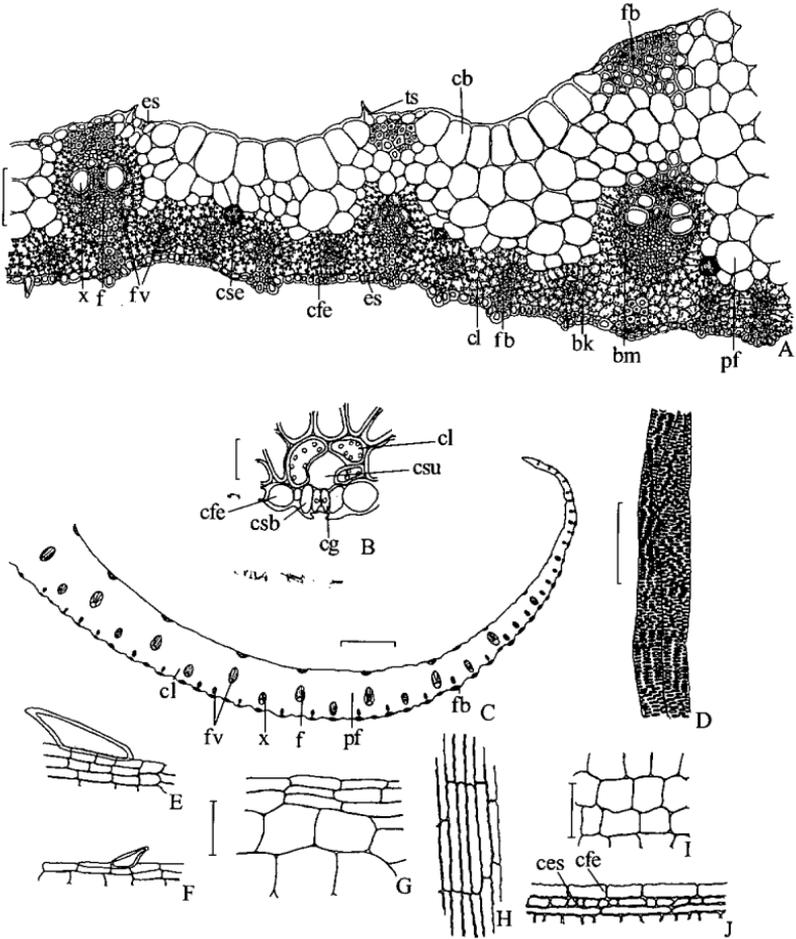
## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

## Vanilina sulfúrica

*Preparação* - Dissolver 1 g de vanilina em 100 ml de metanol. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico.



**Figura 1:** *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf - 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; bf: bainha foliar; l: lígula; lf: lâmina foliar; tt: tricomas tectores; D. detalhe da epiderme da face adaxial da lâmina foliar; cb: célula buliforme; cfe: célula fundamental da epiderme; ces: célula epidérmica suberosa; es: estômato; ts: tricoma silicoso; E. detalhe da epiderme da face abaxial da lâmina foliar; ces: célula epidérmica suberosa; cfe: célula fundamental da epiderme; es: estômato; ts: tricoma silicoso; F. detalhe da epiderme da face adaxial da bainha foliar; cen: células fundamentais da epiderme sobre uma nervura; cfe: células fundamentais da epiderme; es: estômato; G. detalhe da epiderme da face abaxial da bainha foliar; cee: célula epidérmica esclerificada; cfe: célula fundamental da epiderme; es: estômato. As régua correspondem em A e B a 3 cm; em C a 0,5 cm; em D até G a 100  $\mu$ m.



**Figura 2:** *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf - A. detalhe da seção transversal da lâmina foliar; bk: bainha kranz; bm: bainha mestomática; cb: célula buliforme; cfe: célula fundamental da epiderme; cl: clorênquima; cse: célula secretora; es: estômato; f: floema; fb: fibras; fv: feixe vascular; pf: parênquima fundamental; ts: tricoma silicoso; x: xilema; B. detalhe da lâmina foliar contendo um estômato; cfe: célula fundamental da epiderme; cg: célula-guarda; cl: clorênquima; csb: célula subsidiária; csu: câmara subestomática; C. aspecto geral da seção transversal de parte da bainha foliar; cl: clorênquima; f: floema; fb: cordão de fibras; fv: feixe vascular; pf: parênquima fundamental; x: xilema; D. detalhe de um elemento de vaso com espessamento reticulado; E-J. detalhes de fragmentos observados no pó; E. bordo foliar com tricoma silicoso; F. epiderme com células sobre a nervura mostrando tricoma silicoso; G. células epidérmicas; H. epiderme com células sobre a nervura; I. células epidérmicas; J. epiderme; ces: célula suberosa; cfe: célula fundamental da epiderme. As réguas 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.

## CASTANHA-DA-ÍNDIA

### *Hippocastani semen*

*Aesculus hippocastanum* L. –  
HIPPOCASTANACEAE

A droga vegetal é constituída de sementes duras e dessecadas contendo, no mínimo, 3,0% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Semente inodora, quando partida possui odor fraco, não característico. Casca com sabor adstringente e embrião com sabor amargo, produzindo salvação quando mastigado.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As sementes são duras e exalbuminadas, de 2,5 cm a 4,0 cm, irregularmente subesféricas, 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, a maioria poligonais ou arredondadas. 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  $\mu$ l a 80  $\mu$ l 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de *n*-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 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** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 10%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 4%.

## DOSEAMENTO

### Escina

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 *n*-propanol 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 *n*-propanol e 50 ml de clorofórmio. Agitar energicamente por 2 minutos. Separar a fase inferior e reunindo-a 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 isento de peróxidos. Descartar o filtrado. Eliminar o éter remanescente no filtro e no balão. Lavar o filtro e o balão contendo o resíduo, com ácido 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 (V.2.14.3), utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular teor de escina, considerando A(1%, 1 cm) = 60, segundo a expressão:

$$\text{Escina \%} = \frac{8,83 \times A}{m}$$

em que

A = absorvância;

m = massa da droga considerando a determinação de água (g).

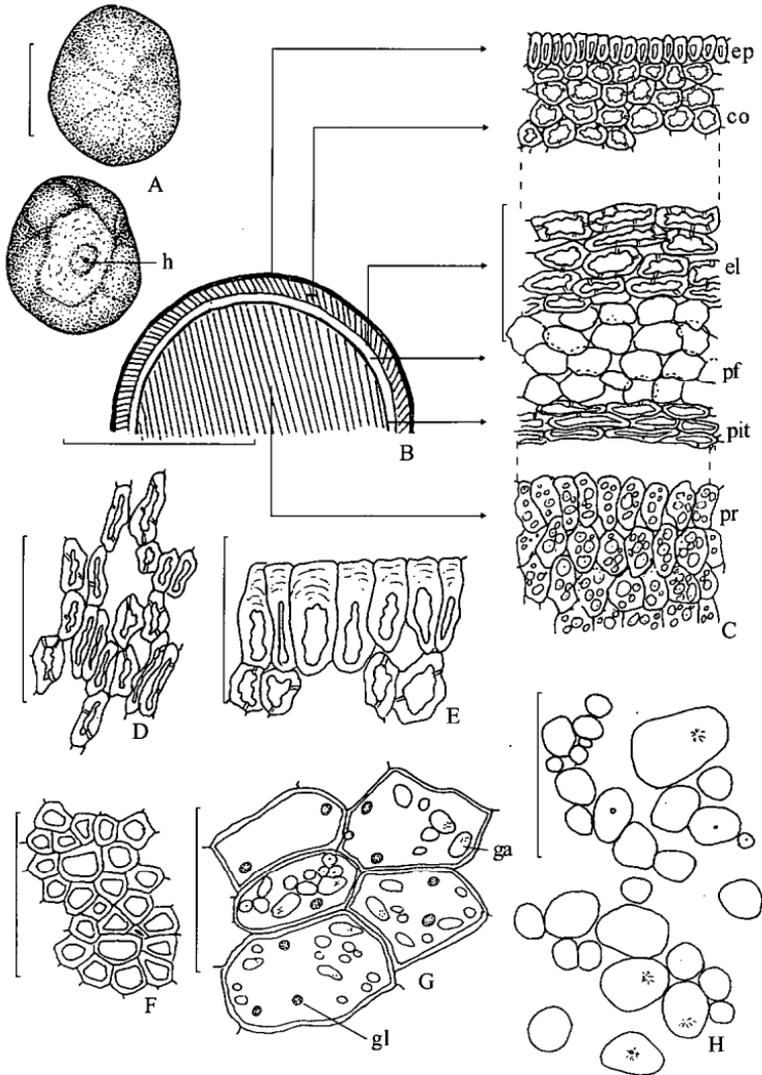
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

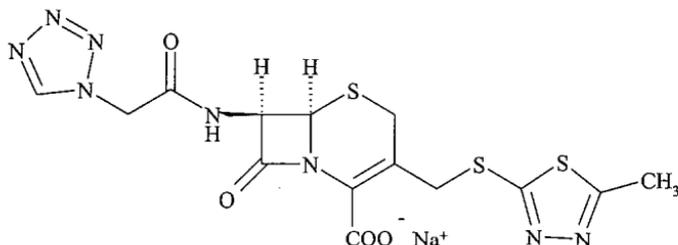
### Cloreto férrico ácido SR

*Preparação* - Dissolver 15 mg de cloreto férrico hexaidratado em 20 ml de mistura de ácido acético glacial e ácido sulfúrico (1:1).



**Figura 1:** *Aesculus hippocastanum* L. – A. representações esquemáticas da semente, em vista abaxial e em vista adaxial, mostrando a região do hilo; h. hilo; B. representação esquemática da semente, em secção transversal; C. detalhes da semente, em secção transversal, conforme mostrado em B; co: colênquima; el: esclerênquima; ep: epiderme; pf: parênquima fundamental; pit: parênquima interno da testa, com paredes celulares espessadas; pr: parênquima de reserva do cotilédone; 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 cotilédone; ga: grão de amido; gl: gota lipídica; H. grãos de amido. Escalas e correspondências: A e B (0,5 cm), C (300  $\mu$ m), D a G (100  $\mu$ m), H (50  $\mu$ m).

**CEFAZOLINA SÓDICA**  
*Natrii cefazolinum*



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

476,49

$C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

454,50

0219.02-9

Sal sódico do ácido (6*R*-*trans*)-3-[[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]metil]-8-oxo-7-[[1*H*-tetrazol-1-ilacetil]amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

Contém, no mínimo, 89,1% e, no máximo, 110,1% de cefazolina sódica ( $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ ), em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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* (V.2.8):  $-10^\circ$  a  $-24^\circ$ , em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5,5% (p/V) em bicarbonato de sódio 0,1 *M*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/V) em bicarbonato de sódio 0,1 *M*, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefazolina padrão, preparada de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *solução amostra*, obtido 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 íon sódio (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 10% (p/V).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 6%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,25 UE/mg de cefazolina.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 ml/minuto.

**Tampão pH 3,6:** transferir 0,9 g de fosfato de sódio dibásico anidro e 1,298 g de ácido cítrico monoidratado para balão volumétrico de 1 000 ml, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

**Tampão pH 7,0:** transferir 5,68 g de fosfato de sódio dibásico anidro e 3,63 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1 000 ml, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

**Fase móvel:** mistura de *tampão pH 3,6* e acetonitrila (9:1).

**Solução de padrão interno:** transferir 0,75 g de ácido salicílico para balão volumétrico de 100 ml, dissolver em 10 ml de metanol, e completar o volume com *tampão pH 7,0*.

**Solução padrão:** transferir, exatamente, cerca de 50 mg de cefazolina padrão (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>) para balão volumétrico de 50 ml, e completar o volume com *tampão pH 7,0*. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 5 ml de *solução de padrão interno* e completar o volume com *tampão pH 7,0*.

**Solução amostra:** transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 ml

e completar o volume com *tampão pH 7,0*. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 5 ml de *solução do padrão interno* e completar o volume com *tampão pH 7,0*.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 1 500 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico da cefazolina não deve ser 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, 20 µl das *soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à cefazolina e ao ácido salicílico. Calcular teor de cefazolina (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>) na amostra a partir das respostas obtidas com a relação cefazolina/ácido salicílico, nas *soluções padrão* e *amostra* e o teor de cefazolina sódica (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>3</sub>) na amostra, a partir das massas moleculares da cefazolina (454,50) e da cefazolina sódica (476,48).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, entre 2 °C e 8 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## CEFAZOLINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém cefazolina sódica equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0%, da quantidade declarada de cefazolina ( $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

A. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *solução amostra*, obtido 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 (V.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH** (V.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa da amostra a 0,1 g/ml.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 6,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de cefazolina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cefazolina sódica*. Preparar a *solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: reconstituir o conteúdo de um frasco ampola em volume de água, exatamente medido, correspondente àquele indicado no frasco do diluente. Transferir quantitativamente a solução reconstituída para balão volumétrico de capacidade adequada e diluir com *tampão pH 7,0* de modo a obter solução a cerca de 1 mg de cefazolina por mililitro. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 5 ml de *solução de padrão interno*, e completar o volume com *tampão pH 7,0*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*. registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à cefazolina e ao ácido salicílico. Calcular a quantidade de cefazolina ( $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ ) na solução injetável reconstituída, a partir das respostas obtidas com a relação cefazolina/ácido salicílico, nas *soluções padrão e amostra*.

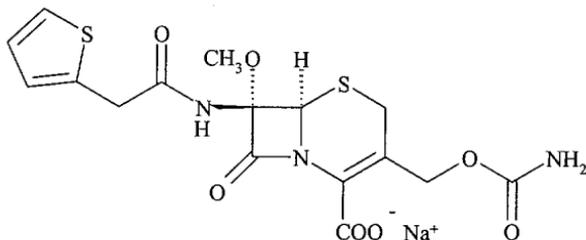
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, entre 2 °C e 8 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFOXITINA SÓDICA  
Natrii cefoxitinum



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$

449,44

0220.02-7

Sal sódico do ácido (6*R*-*cis*)-3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

Apresenta potência de, no mínimo, 927 µg e, no máximo, 970 µg de cefoxitina ( $C_{16}H_{16}N_3O_7S_2$ ) 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

**Caracteres físicos.** 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** (V.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 (V.2.14-3), 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 padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *solução amostra*, obtida em *Do-*

*seamento*, corresponde àquele do pico principal da *solução padrão*.

C. A solução da amostra a 5% (p/V) em água responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , 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** (V.2.20.1). No máximo 1%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 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 ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ), para balão volumétrico de 500 ml, dissolver em tampão fosfato pH 7,1 e com-

pletar 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 padrão ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ), suficiente para preparar solução a 0,3 mg/ml de cefoxitina. Utilizar essa solução em no máximo 5 horas.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 2 800 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico da cefoxitina não deve ser 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 das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a potência, em µg, de cefoxitina ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ) a partir da potência do padrão e 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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

---

#### XII.4. TAMPÕES

##### **Tampão fosfato pH 7,1**

**Preparação** - Transferir 1 g de fosfato de potássio monobásico e 1,8 g de fosfato de sódio dibásico anidro para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 900 ml em água e ajustar o pH para  $7,1 \pm 0,1$  com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio 10 M. Completar o volume com o mesmo solvente.

## 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 ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ).

### 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 (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH** (V.2.19). 4,2 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 1%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). 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 ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ). Utilizar essa solução em no máximo 5 horas.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de cefoxitina ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ) na solução injetável reconstituída, a partir das respostas obtidas para as *soluções padrão* e *amostra*.

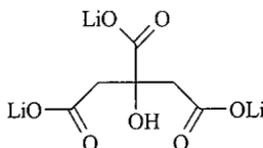
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, entre 2 °C e 8 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**CITRATO DE LÍCIO**  
*Lithii citras*



$C_6H_5Li_3O_7 \cdot 4H_2O$

281,99

$C_6H_3Li_3O_7$

209,92

2-Hidroxí-1,2,3-propanotricarboxilato de lítio

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_6H_3Li_3O_7$ , em relação à substância anidra.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó fino cristalino branco ou quase branco.

**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 e incolor.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e pouco solúvel em etanol.

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 ml de solução de fenolftaleína SI. Não é necessário mais que 0,2 ml de ácido clorídrico 0,1 M SV ou 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV para promover a viragem do indicador.

**Constantes físico-químicas**

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 105 °C.

**Cloretos** (V.3.2.1). Diluir 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 15 ml com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Diluir 3 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* para 10 ml com água. Adicionar 3 ml de periodato férrico de potássio SR. Forma-se precipitado branco ou branco-amarelado.

**Carbonatos.** Adicionar, aproximadamente, 0,5 g da amostra em 5 ml de ácido acético 6 M. Produz-se fraca efervescência.

**B.** Umedecer a amostra com ácido clorídrico. Observa-se cor vermelha quando levado à chama não luminosa.

**Metais pesados** (V.3.2.3-3 – Método I). Utilizar 10 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* utilizando 1 ml de solução padrão 10 ppm de Pb. No máximo 0,001% (10 ppm).

**C.** Responde à reação do íon citrato (V.3.1.1).

**Água** (V.2.20.3 – Método III). Dessecar a amostra a 150 °C por 3 horas. Entre 24% e 28%.

**Sulfatos** (V.3.2.2). A 3 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 2 ml de ácido clorídrico 0,06 M, diluir para 17 ml com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. Preparar a solução padrão utilizando 15 ml da mistura de 2 ml de ácido clorídrico 0,06 M e 15 ml de solução de referência de sulfatos (10 ppm). Comparar a opalescência após 15 minutos. No máximo 0,05% (500 ppm).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 80 mg da amostra em 50 ml de ácido acético glacial, aquecer até, aproximadamente, 50 °C e

resfriar. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando 0,25 ml de 1-naftolbenzeína SI, como indicador, até viragem 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.

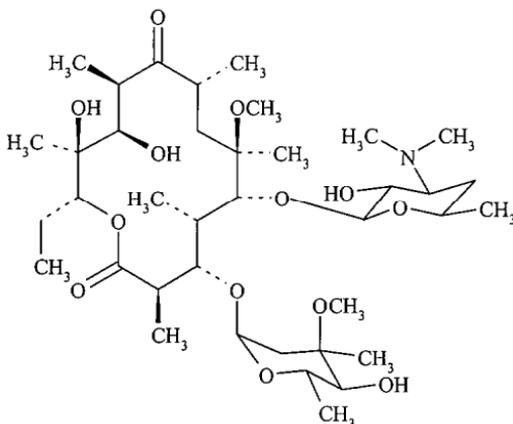
---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Periodado férrico de potássio SR

*Preparação* – Dissolver 1 g de periodato de potássio em 5 ml de hidróxido de potássio a 12% (p/V), recentemente preparado. Adicionar 20 ml de água e 1,5 ml de cloreto férrico SR. Diluir a 50 ml com hidróxido de potássio a 12% (p/V), recentemente preparado.

**CLARITROMICINA**  
*Clarithromycinum*



$C_{38}H_{69}NO_{13}$

747,95

1466.01-1

6-O-Metileritromicina

Apresenta potência de, no mínimo, 960  $\mu\text{g}$  e, no máximo, 1 040  $\mu\text{g}$  de claritromicina ( $C_{38}H_{69}NO_{13}$ ) por miligrama, em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em etanol absoluto, metanol e acetonitrila. Ligeiramente solúvel em tampão fosfato com pH entre 2 e 5.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico** (V.2.8): entre +89° e +95°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/V) em clorofórmio, a 20 °C.

**Faixa de fusão** (V.2.2): 217 °C a 225 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** 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**

**pH** (V.2.19). 7,5 a 10,0. Determinar em suspensão a 0,2% (p/V) em mistura de água e metanol (19:1).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. Umedecer a amostra com 2 ml de ácido nítrico e 5 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 micrométrico.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 50°C; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

**Fase móvel:** mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (65:35). Ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico, se necessário.

**Solução amostra:** transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 35 ml de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos 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 a fase móvel.

**Solução padrão estoque:** transferir 50 mg de claritromicina padrão para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 35 ml de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1 mg/ml.

**Solução padrão:** transferir 5 ml da solução padrão estoque para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com a fase móvel.

**Solução de resolução:** preparar solução estoque de 6,11-di-*O*-metileritromicina a 1 mg/ml em metanol. Transferir 5 ml da solução resultante e 5 ml da solução padrão estoque para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ l da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são de aproximadamente 0,75 para a claritromicina e 1 para o 6.11-*O*-metileritromicina. A resolução entre os picos de claritromicina e 6,11-*O*-metileritromicina não deve ser menor que 2. A eficiência da coluna determinada a partir das respostas obtidas para a claritromicina não deve ser inferior a 750 pratos teóricos por coluna. O fator de cauda está compreendido entre 0,9 e 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a potência, em mg, de claritromicina (C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e 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 no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

*Procedimento para 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, contendo 100 ml de fosfato de potássio monobásico 0,067 M pH 4,0 e aguardar desintegração total do comprimido. Acrescentar 130 ml de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir volume equivalente a 5 mg de claritromicina para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com fase móvel.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato de sódio 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, 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 do padrão e das respostas obtidas para as *soluções padrão e amostra*.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) da quantidade declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra em estufa a vácuo a 110 °C, por 3 horas. No máximo 6%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Claritromicina*. 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 e adicionar 35 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 30 minutos e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 25 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as *soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem-fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.4. TAMPÕES

##### **Tampão acetato de sódio 0,1 M**

*Preparação* – Transferir 13,61 g de acetato de sódio triidratado para balão volumétrico de 1 000 ml, dissolver em quantidade suficiente de água e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Ajustar o pH para 5,0 com ácido acético 0,1 M.

## 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 peso** (V.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH** (V.2.19). 4,0 a 5,4. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 2%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando 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 ultra-som 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 fase móvel.

*Solução padrão estoque*: transferir 50 mg de claritromicina padrão para balão volumétrico de 25 ml, acrescentar 20 ml de metanol, deixar em ultra-som 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 fase móvel. Homogeneizar.

A eficiência da coluna determinada a partir das respostas obtidas para a claritromicina não deve ser inferior a 750 pratos teóricos por 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 dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  na suspensão oral reconstituída a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as *soluções padrão e amostra*.

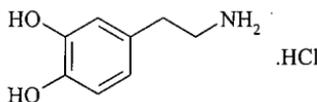
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem-fechados e ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**CLORIDRATO DE DOPAMINA**  
*Dopamini hydrochloridum*



$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$

189,64

0448.02-8

Cloridrato de 4-(2-aminoetil)-1,2-benzenodiol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

(p/V) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 280 nm, e a absorvância é de 0,136 a 0,15.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco. Pode apresentar leve odor de ácido clorídrico.

**C.** Dissolver cerca de 5 mg da amostra em mistura de 5 ml de ácido clorídrico M e 5 ml de água. Adicionar 0,1 ml de solução de nitrito de sódio e molibdato de amônio a 10% (p/V). Desenvolve-se coloração amarela que passa para vermelha com a adição de hidróxido de sódio 10 M.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol e em metanol, pouco solúvel em acetona e em diclorometano, insolúvel em clorofórmio e em éter etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

**D.** Dissolver cerca de 2 mg da amostra em 2 ml de água. Adicionar 0,2 ml de solução de cloreto férrico a 1,3% (p/V). Desenvolve-se coloração verde que passa a violeta-azulada por adição de 0,1 g de hexametilenotetramina.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão** (V.2.2): funde em torno de 240 °C, com decomposição.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

**IDENTIFICAÇÃO**

**ENSAIOS DE PUREZA**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 cloridrato de dopamina padrão, preparado de maneira idêntica.

**Aspecto da solução.** A solução a 4% (p/V) em bissulfito de sódio a 0,1% (p/V) é incolor ou praticamente incolor.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,004%

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água, metanol e clorofórmio (2:7:36:52), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,15 g da amostra em metanol e completar o volume para 5 ml com o mesmo solvente.

**Solução (2):** dissolver 7,5 mg de cloridrato de 4-*o*-metil-dopamina em metanol e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente.

**Solução (3):** dissolver 7,5 mg de cloridrato de 3-*o*-metil-dopamina e 7,5 mg de cloridrato de 4-*o*-metil-dopamina em metanol e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar durante 15 minutos. Pulverizar a placa uniforme e abundantemente com mistura de volumes iguais de cloreto férrico a 10,5% (p/V) e ferrocianeto de potássio a 5,3% (p/V). Qualquer mancha com  $R_f$  superior ao da mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* não deve ser mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)*. O teste só é válido se o cromatograma obtido com a *solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método I).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (V.3.2.2).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,24%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 10 ml de ácido fórmico anidro. Adicionar 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 18,964 mg de  $C_8H_{11}NO_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

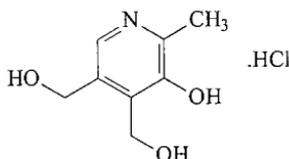
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Simpatomimético.

## CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

*Pyridoxini hydrochloridum* $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ 

205,64

1008.02-3

Cloridrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridinodimetanol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

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

## Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde em torno de 205 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (V.2.6):** +28° a +30°, determinado em solução a 2% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 cloridrato de piridoxina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 250 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo entre 288 nm e 296 nm, com absorvância de 0,42 a 0,445. Na faixa de 220 nm a 350 nm, uma solução preparada pela diluição de 1 ml da solução a 0,1% (p/V) em ácido clorídrico 0,1 M para 100 ml com tampão fosfato equimolar 0,025, 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 (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (V.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* (V.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 mó-

vel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas em água, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução amostra a 100 mg/ml.

*Solução (2):* solução amostra a 10 mg/ml.

*Solução (3):* solução amostra a 0,25 mg/ml.

*Solução (4):* solução de cloridrato de piridoxina padrão a 10 mg/ml.

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.

**N-N-dimetilanilina.** Transferir exatamente 0,5 g da amostra para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 20 ml de água e dissolver com ajuda 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% (10 ppm) preparada de maneira similar.

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método I).** Transferir 20 ml da solução amostra a 5% (p/V) para tubo de Nessler de 50 ml e prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5).** A 0,4 g da amostra, exatamente pesada, adicionar 30 ml

de ácido acético glacial e 10 ml de acetato mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial. Se necessário, deixar em ultra-som até completar a dissolução. Titular com ácido perclórico 0,1 M, SV utilizando cloreto de metilosulfato de cristal violeta 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<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl.

**B. Por Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.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 2 000 ml, 20 ml de ácido acético glacial, 1,2 g de 1-hexa sulfonato de sódio, diluir com 1 400 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 os ajustes necessários.

**Solução padrão interno:** dissolver quantidade de ácido p-hidroxibenzóico 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 da solução anterior para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 1 ml de *solução padrão interno*, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

**Solução padrão:** transferir 50 mg de cloridrato de piridoxina padrão, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 ml, dissolver e completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Transferir 10 ml da solução anterior para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 1 ml de *solução padrão interno*, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

O fator de resolução entre cloridrato de piridoxina e ácido p-hidroxibenzóico não deve ser menor que 2,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 3%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µl das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes ao cloridrato de piridoxina e ao ácido p-hidroxibenzóico. Calcular o teor de C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl na amostra a

partir das respostas obtidas com a relação cloridrato de piridoxina/ácido *p*-hidroxibenzóico nas *soluções padrão e amostra*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento vitamínico.

## CLORIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ .

### 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 seca. Retomar o resíduo com 15 ml de clorofórmio e filtrar. Ao filtrado gotear 2 ml de cloreto de acetila, adicionar 8 ml de metanol e evaporar até seca. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, 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 (V.2.14-3) desta 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 2 a 3 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 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.

F. BRAS. IV, 2003

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 padrão na mesma concentração da solução amostra, usando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções em 290 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico a 1% (V/V) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de solução de cloridrato de piridoxina padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de acetona, tetracloreto de carbono, tetraidrofurano e hidróxido de amônio 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 a 5% (p/V) em mistura de etanol e água (30:70). Secar em corrente de ar e nebulizar com solução de 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/V) em etanol 96%. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da man-

cha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (2)* (0,5%).

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. A quantidade do pó equivalente a 25 mg de cloridrato de piridoxina adicionar 50 ml de ácido clorídrico 0,1 M e 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 (V.2.14-3), 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.

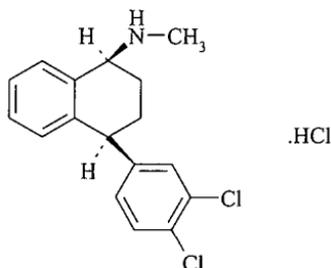
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE SERTRALINA  
*Sertrallinum hydrochloridum*



$C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$

342.69

4475.02-X

Cloridrato de (1*S*-*cis*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-*N*-metil-1-naftalenamina

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco e inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, metanol, acetonitrila e álcool isopropílico, muito pouco solúvel em etanol, insolúvel em tolueno, ciclohexano e em hexano.

#### Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2). 243 °C a 245 °C.

*Poder rotatório específico* (V.2.8): +37,9°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/V) em metanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.4) da amostra dessecada a 105 °C, por 2 horas, 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 sertralina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.3), 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 ( $\pm 2$  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

**Poder rotatório específico** (V.2.8). +37° a +42°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/V) em metanol.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método I). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 2 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Transferir 0,4 g da amostra, exatamente pesada, para

erlenmeyer de 250 ml. Dissolver em 80 ml de ácido acético glacial. Acrescentar 10 ml de acetato mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilosanífinio SI (cristal violeta) 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.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar 100 ml de metanol e deixar em ultra-som 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 (V.2.14-3), utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**C.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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  $\mu m$ ), mantida a 30 °C; fluxo de 1,2 ml/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0:* dissolver 2,27 g de fosfato de sódio monobásico em água destilada, para obter 1 000 ml de solução. Ajustar o pH da solução resultante com ácido fosfórico para pH de  $3,0 \pm 0,1$ .

*Fase móvel:* mistura de tampão fosfato pH 3,0, metanol e acetonitrila (10:60:30).

*Solução amostra:* transferir exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 50 ml de metanol e deixar em ultra-som 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 padrão em metanol, fazer diluições sucessivas até obter uma solução de concentração 0,5 mg/ml.

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  $\mu l$  das *soluções padrão e 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 as *soluções padrão e 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  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ .

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 45 minutos

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A de *Doseamento*, exibe máximos 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*.

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar. Medir as absorvâncias em 274 nm (V.2.14-3), 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 padrão na concentração de 0,005% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 ultra-som por 20 minutos. Após a desintegração total do comprimido completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Fazer diluições até obter uma solução de concentração aproximada de 0,02% de cloridrato de sertralina (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm (V.2.14-3), 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 (V.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato de sódio pH 4,5, 900 ml

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de cloridrato de sertralina, transferir 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 ultra-som...".

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método C de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de sertralina*. Preparar a *solução amostra* conforme 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 ultra-som por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  nos comprimidos a partir

das respostas obtidas para as *soluções padrão* e *amostra*. ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

---

#### XII.4. TAMPÕES

Tampão acetato de sódio pH 4,5

*Preparação* – Medir 2,8 ml de ácido acético glacial, diluir em água para 1 000 ml. Ajustar o pH para  $4,5 \pm 0,05$  com hidróxido de sódio a 50% (p/V).

## COMPRESSA DE GAZE

Compressa de gaze pode ser fornecida estéril ou não, com ou sem filamento radiopaco, isenta de manchas, impurezas, fiapos, rasgos e furos.

### CARACTERÍSTICAS

Cumprir com as especificações definidas na monografia de *Tecido de gaze hidrófila purificada* e as apresentadas a seguir.

Antes de determinar as dimensões e o peso, manter a amostra por, no mínimo, 4 horas em atmosfera padrão de umidade relativa  $65 \pm 2\%$  a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ .

**Contagem dos fios.** Colocar a amostra, sem rugas e sem tensão, sobre uma superfície plana. Contar os fios em cinco quadrados separados, obedecendo as dimensões definidas na tabela. Começar a contagem no espaço entre dois fios.

Número de fios de urdume ou trama	Dimensões (comprimento e largura)
Maior ou igual a 10 fios	2,5 cm
Menor que 10 fios	7,5 cm

Para tecidos com menos de 12,5 cm de largura, contar todos os fios na largura, excluindo a orela, e dividir pela largura do tecido sem orelas. Calcular a média das cinco contagens para os fios de trama e urdume. A média deve-se encontrar dentro do intervalo de variação definido na monografia de *Tecido de gaze hidrófila purificada*.

**Largura.** Medir a largura em três pontos uniformemente espalhados ao longo da compressa aberta. A média das 3 medidas deve apresentar variação dimensional de até 5% em relação ao declarado no rótulo.

**Comprimento.** Medir o comprimento da amostra aberta, não estirada, em três pontos distintos. A média das três medidas deve apresentar variação dimensional de até 5% em relação ao declarado no rótulo.

**Gramatura.** Pesar três unidades da amostra individualmente em balança de precisão analítica. Calcular a média das massas obtidas e dividir pela área da amostra. Expressar o resultado em  $\text{g}/\text{m}^2$ . A gramatura cumpre com a especificação apresentada na monografia de *Tecido de gaze hidrófila purificada*.

**Poder absorvente.** Enrolar a amostra e deixar cair, levemente e horizontalmente, sobre uma coluna de água de 19 cm. O tempo de queda não é superior a 30 segundos, a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ .

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

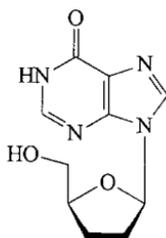
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A embalagem deve manter a esterilidade até a abertura para uso. Compressa de gaze não estéril deve ser acondicionada em embalagem que proteja o material de agentes externos em geral.

### ROTULAGEM

A largura e o comprimento da compressa, o número de peças contido e o nome do fabricante, embalador ou distribuidor são mencionados na embalagem. Caso se aplique, a designação *não estéril* aparece proeminentemente na embalagem. No caso de produto estéril, deverá haver alerta quanto à perda desta característica caso a embalagem tenha sido aberta ou violada.

## DIDANOSINA

*Didanosinum* $C_{10}H_{12}N_4O_3$ 

236,23

1490.01-X

2',3'-Didesoxiinosina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, insolúvel em acetona, clorofórmio, etanol e éter etílico. Solúvel em soluções alcalinas diluídas.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão** (V.2.2): 160 °C a 163 °C.

**Poder rotatório específico** (V.2.8): -24° a -28°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/V) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 da didanosina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001%

(p/V) em água, exibe máximo em 250 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de didanosina padrão.

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

**Limite de hipoxantina.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µl da *solução teste* e da *solução amostra*. À área do pico relativo à hipoxantina, obtido no cromatograma da *solução amostra*, não deve ser superior a área do pico relativo à hipoxantina, obtido no cromatograma da *solução teste*. No máximo 1,0%.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo 0,003% (30 ppm).

**Água** (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,3%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando

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 (5  $\mu\text{m}$ ); fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

*Tampão acetato pH 6,5:* dissolver 1,4 g de acetato de sódio anidro em 900 ml de água. Ajustar o pH para  $6,5 \pm 0,2$  com ácido acético glacial e completar o volume para 1 000 ml.

*Fase móvel:* mistura de tampão acetato pH 6,5 e metanol (68:32)

*Solução de hipoxantina:* preparar solução a 10  $\mu\text{g/ml}$  de hipoxantina em hidróxido de sódio 0,1 M.

*Solução teste:* transferir 1 ml da solução de hipoxantina para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

*Solução amostra:* transferir 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em fosfato de amônio dibásico 0,05 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

*Solução padrão:* transferir 20 mg de didanosina padrão para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em fosfato de amônio dibásico 0,05 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

*Solução de resolução:* transferir 20 mg de hipoxantina padrão para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml da solução anterior e 5 ml da solução padrão para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Injetar replicatas de 20  $\mu\text{l}$  da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são de aproximadamente 0,8 para a hipoxantina e 1,0 para a didanosina. A resolução entre os picos de didanosina e hipoxantina não deve ser menor que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser menor que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{l}$  das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$  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

Anti-retroviral.

## DIDANOSINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$ . Contém agentes tamponantes. Os comprimidos são mastigáveis.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de didanosina para balão volumétrico de 100 ml e adicionar 70 ml água. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir em água até concentração de 0,001% (p/V). O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução obtida, exibe máximo de absorção em 250 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de didanosina padrão a 0,001% (p/V) em água.

**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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 200 ml contendo 150 ml de água e aguardar desintegração total do comprimido. Deixar em ultra-som por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,001% (p/V) utilizando água como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 250 nm (V.2.14-3), utilizando água para ajuste do zero.

**F. BRAS. IV, 2003**

Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 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 250 nm (V.2.14-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de didanosina padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 6,0%.

### CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Utilizar equipamento de dissolução com eletrodo medidor de pH imerso no meio.

*Meio de dissolução:* água, 750 ml

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente à dose indicada para ação antiviral. Transferir para béquer e umedecer adicionando 5 ml de etanol com pH aparente ajustado para 5,0. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico *M* à cuba, iniciar a agitação do meio 2 minutos antes da adição da amostra. Transferir a amostra, quantitativamente, para a cuba, com auxílio de 175 ml de água. Adicionar 5 ml de ácido clorídrico 0,7666 *M* a cada 10 minutos. Registrar o pH após 60 minutos. O pH deve ser superior a 5, após adição dos 27 mmols de ácido clorídrico.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Didanosina*. Preparar a *solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de didanosina para balão volumétrico de 100 ml e adicionar 70 ml de fosfato de amônio dibásico 0,05 M. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 ml do filtrado para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com a fase móvel e homogeneizar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{12}N_4O_3$  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.

## DIÓXIDO DE SILÍCIO

### *Silicium dioxidum*

SiO<sub>2</sub>

60,08

Dióxido de silício

Contém, no mínimo, 99,0% de SiO<sub>2</sub>, após incineração a 1 000 °C por, no mínimo, 1 hora.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco, amorfo, fino e higroscópico.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, álcool 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** (V.2.19). 4,0 a 8,0. Determinar em suspensão a 5% (p/V).

**Cloretos** (V.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. No máximo 0,1% (1 000 ppm).

**Sulfatos** (V.3.2.2). Utilizar 10 ml do filtrado obtido no ensaio para *Cloretos* e 10 ml de ácido sulfúrico padrão. No máximo 0,5% (5 000 ppm).

**Arsênio** (V.3.2.5 – Método I). Transferir 4 g da amostra para cadinho de platina, adicionar 5 ml de ácido nítrico, 35 ml de ácido fluorídrico e eva-

porar 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).

**Metais pesados** (V.3.2.3-2 – 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 10 ppm de Pb. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 145 °C, por 4 horas. No máximo 5%.

#### DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 1 g da amostra para cadinho de platina, incinerar a 1 000 °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 1 000 °C. Resfriar em dessecador e pesar. Cada 1 g do resíduo equivale a 1 g de SiO<sub>2</sub>.

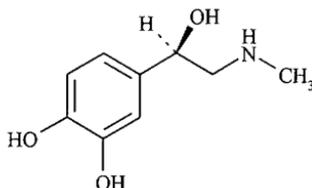
**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**EPINEFRINA**  
*Epinephrinum*



$C_9H_{13}NO_3$

183,21

466.01-8

(R)-4-[1-Hidroxi-2-(metilamino)-etil]-1,2-benzenodiol

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_9H_{13}NO_3$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó microcristalino, branco ou levemente amarelado, inodoro, escurece gradualmente em contato com o ar ou com a luz.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol 96% (V/V) e em éter etílico. Solúvel em soluções de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos e insolúvel em soluções de amônia e carbonatos alcalinos.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde em torno de 212 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** -50,0° a -53,5°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/V) em ácido clorídrico 0,6 M.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada sob pressão reduzida, sobre sílica gel, por 18 horas, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absor-

ção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de epinefrina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 a 350 nm, de solução a 0,003% (p/V) em ácido clorídrico 0,01 M, exibe máximo em 280 nm. A faixa de absorvância esperada é de 0,425 a 0,460.

**C.** A 0,5 ml de solução ligeiramente ácida de epinefrina 0,1% (p/V) em água, adicionar 5 ml de tampão ftalato ácido pH 4,0 e 1,0 ml de iodo 0,1 M. Misturar e deixar em repouso por 5 minutos. Adicionar 2 ml de tiosulfato de sódio a 2,5% (p/V) em água. Desenvolve-se coloração vermelha intensa.

**D.** Dissolver 10 mg da amostra em 10 ml de ácido acético a 0,2% (V/V). A 2 ml da solução obtida, adicione uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração verde intensa que passa a azul e em seguida a vermelho após adição de bicarbonato de sódio a 5% (p/V) em água.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (V.2.19):** 8,0 a 9,0. Determinar em solução aquosa saturada.

**Alcalinidade.** A solução aquosa saturada é alcalina ao papel de tornassol.

**Limite de adrenolona.** A absorvância da solução a 0,2% (p/V) em ácido clorídrico 0,05 M medida em 310 nm não é superior a 0,2.

**Limite de norepinefrina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-butanol, água e ácido fórmico (70:20:10), 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 em 1 ml de ácido fórmico e completar o volume para 10 ml com metanol.

**Solução (2):** preparar solução de bitartrato de epinefrina padrão a 36,4% (p/V) em ácido fórmico. Diluir um volume da solução em metanol para obter concentração de 2% (p/V).

**Solução (3):** preparar solução de bitartrato de norepinefrina padrão a 1,6% (p/V) em ácido fórmico. Diluir volume da solução em metanol para obter concentração de 0,16% (p/V).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar quente. Nebulizar a placa com folin-ciocalteu fenol SR e em seguida com carbonato 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)*. Qualquer mancha secundária, obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da principal, não

é mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)*. No máximo 4,0%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em dessecador, sobre sílica gel, sob pressão reduzida, por 18 horas. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,3 g da amostra em 50 ml de ácido acético glacial, aquecendo ligeiramente se necessário. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) como indicador, até mudança de cor de azul-violáceo para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 18.321 mg de  $C_9H_{13}NO_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e protegidos da luz. Armazenar, preferencialmente, sob atmosfera inerte de nitrogênio.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Simpatomimético.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Folin-ciocalteu fenol SR

**Preparação** – Em balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 100 g de tungstato de sódio, 25 g de molibdato de sódio, 700 ml de água, 50 ml de ácido fosfórico e 100 ml de ácido clorídrico. Colocar a mistura em refluxo por 10 horas, adicionar 150 g de sulfato de lítio, 50 ml de água e algumas gotas de bromo. Aquecer a mistura por 15 minutos ou até que o excesso de bromo seja eliminado. Esfriar, completar o volume com água e filtrar. O filtrado não deve apresentar cor verde. Antes do uso, diluir 1 parte do filtrado com 1 parte de água.

### XII.4. TAMPÕES

#### Tampão ftalato ácido pH 4,0

**Preparação** – Em balão volumétrico de 200 ml, adicionar 50 ml de biftalato de potássio 0,2 M, 0,1 ml de ácido clorídrico 0,2 M e completar o volume com água.

#### Biftalato de potássio 0,2 M

**Preparação** – Dissolver 40,85 g de biftalato de potássio em água e diluir com o mesmo solvente para 1 000 ml.

## ESTÉVIA

### *Stevia 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.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Eupatorium rebaudianum* Bertoni

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Odor fraco, sabor adocicado no início da mastigação, amargo no final.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, com até 6 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 tectores 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, exibe 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 diâ-

metro 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , com espessura de 0,25 mm, como suporte, e acetato de etila, metanol e ácido acético glacial (60:40:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10  $\mu$ l da *solução (1)* e 5  $\mu$ 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 padrão em metanol, de modo a obter *solução a 1 mg/ml*.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. 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** (V.4.2.2). Não mais que 2%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 13%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 9,5%.

## DOSEAMENTO

## Carboidratos totais

*Solução amostra concentrada*: pesar 2 g de folha de estévia 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 (V.2.14-3), utilizando a *solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de carboidratos totais na amostra a partir da expressão:

$$TC = 1,125 \times D \times \frac{As}{Ap}$$

em que

TC = teor de carboidratos em %;

D = 10;

As = absorvância medida da *solução amostra*;

Ap = absorvância medida da *solução padrão*.

## Esteviosídeo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatografo 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  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 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.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
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  $\mu$ l da solução resultante em 950  $\mu$ l de mistura de acetonitrila e água (20:80).

*Solução padrão estoque:* dissolver quantidade exatamente pesada de esteviosídeo padrão em metanol de modo a obter solução a 1 mg/ml. Aquecer, brandamente, se necessário.

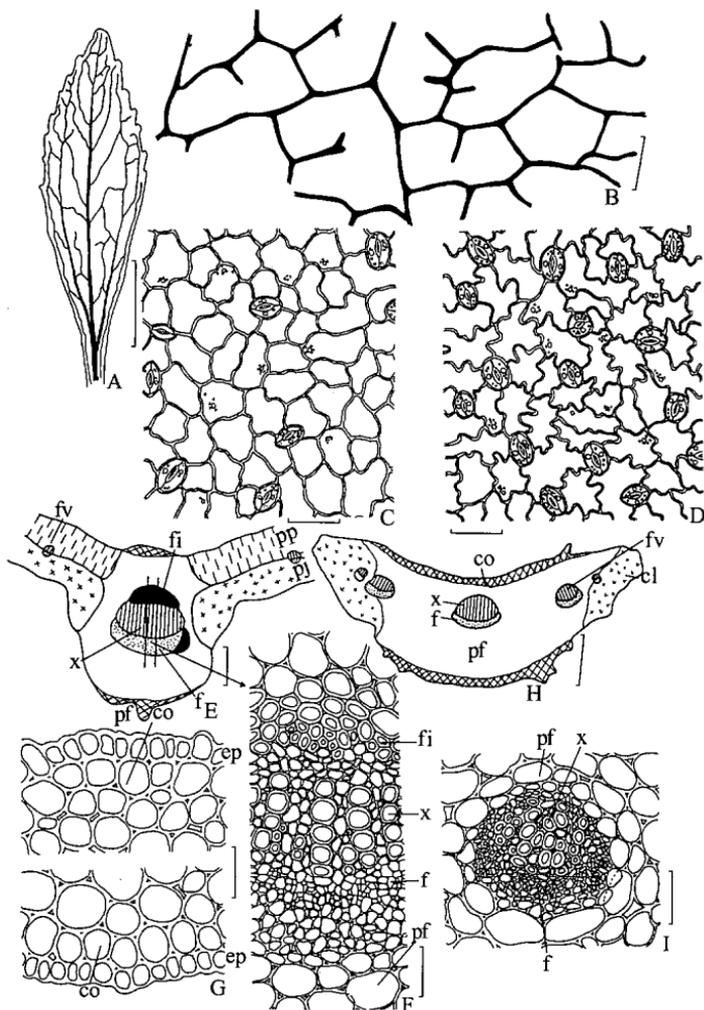
*Curva de calibração:* diluir 500  $\mu$ l da *solução padrão estoque*, à metade, de modo a obter solução a 0,50 mg/ml. Realizar diluições sucessivas da solução anterior, em metanol, de modo a obter concentrações de 0,25 mg/ml, 0,125 mg/ml, 0,0625 mg/ml,

0,032 mg/ml e 0,016 mg/ml. Injetar as 6 concentrações obtidas.

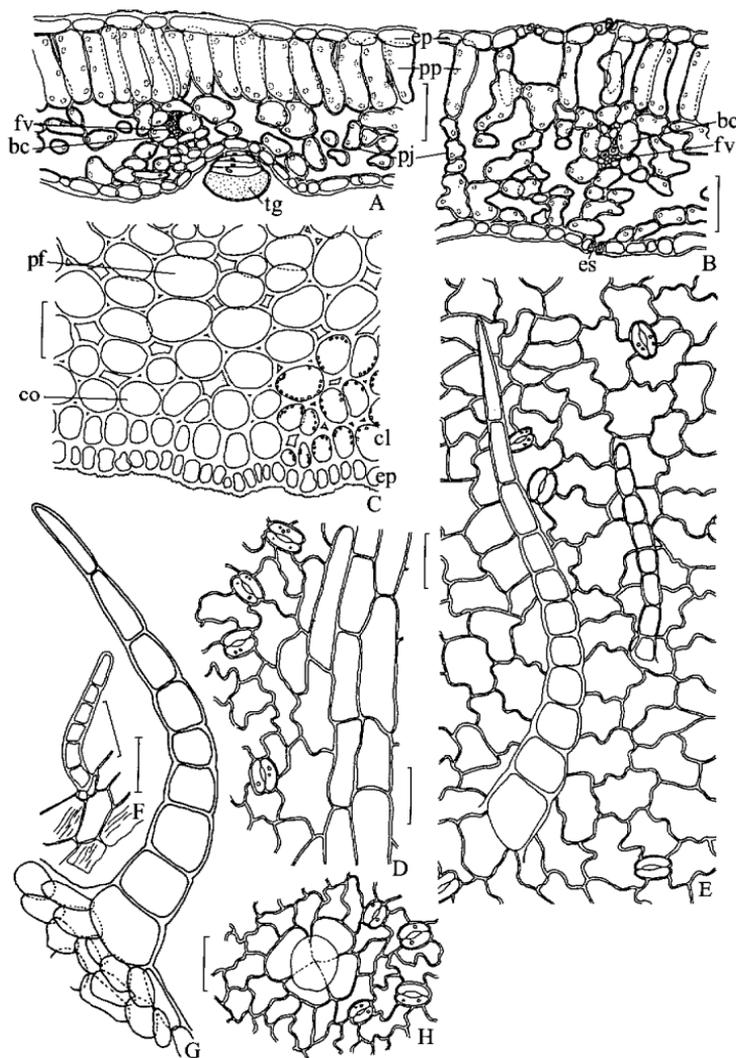
*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu$ l das soluções da curva de calibração e da solução amostra. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 4,6 minutos para o esteviosídeo. Calcular o teor de esteviosídeo na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva de calibração das soluções da curva de calibração.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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



**Figura 1.** *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni - 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; co. colênquima; f. floema; fi. fibras; fv. feixe vascular; pp. parênquima paliádico; pj. parênquima esponjoso; pf. parênquima fundamental; x. xilema; F. detalhe do feixe vascular da nervura principal em secção transversal como mostrado em E.; f. floema; fi. fibras; pf. parênquima fundamental; x. xilema; 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; H. esquema da secção transversal da base da lâmina foliar na região da nervura principal, evidenciando feixe do tipo colateral; cl. clorênquima; co. colênquima; f. floema; fv. feixe vascular; pf. parênquima fundamental; x. xilema; I. detalhe do feixe vascular da região basal da lâmina foliar; f. floema; pf. parênquima fundamental; x. xilema. Escalas e correspondências: A (1 cm), B, E e H (250  $\mu$ m), C, D, G, F e I (50  $\mu$ m).



**Figura 2.** *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni - A. detalhe da lâmina foliar, em secção transversal; bc. bainha vascular com cloroplastídeos; ep. epiderme; fv. feixe vascular; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliádico; tg. tricoma glandular; B. detalhe da lâmina foliar, em secção transversal; bc. bainha vascular com cloroplastídeos; ep. epiderme; es. estômato; fv. feixe vascular; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliádico; C. fragmento da porção basal da lâmina foliar em secção transversal ao nível da nervura principal, mostrando estrias epicuticulares; ep. epiderme; cl. clorênquima; co. colênquima; pf. parênquima fundamental; 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. Escalas e correspondências: A - H (50  $\mu$ m).

## FITA ADESIVA

Consiste em tecido e/ou filme uniformemente coberto, em uma das faces, por uma mistura adesiva, sensível à pressão.

### CARACTERÍSTICAS

**Dimensões.** Determinar o comprimento, com o uso de régua. 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 (V.6.1).** Determinar a resistência à tração da fita após desenrolar e condicionar durante período mínimo de quatro horas em atmosfera padrão de  $65 \pm 2\%$  de umidade relativa, a  $21 \pm 1,1$  °C, usando 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 deverá apresentar resistência à tração de, no mínimo, 3 kg por 2,54 cm 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 inoxi-

dável. 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 (V.6.1) 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 (V.5.1.1).** Aplicável quando a fita é declarada estéril. Cumpre o teste.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em embalagens bem-fechadas, protegidas da luz e calor excessivo. Fita declarada estéril deve ser armazenada de forma a manter a esterilidade até que a embalagem seja aberta para uso.

### ROTULAGEM

O rótulo da embalagem da fita declarada estéril indica o comprimento, a largura da fita, o nome do fabricante, embalador ou distribuidor. Deverá haver alerta quanto à perda da esterilidade caso a embalagem tenha sido aberta ou violada.

## GAZE DE PETROLATO

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%, em relação ao peso total da gaze de petrolato.

## IDENTIFICAÇÃO

O petrolato recuperado por drenagem em *Doseamento* apresenta as mesmas características e cumpre os testes 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** (V.5.1.1). 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 com porções sucessivas de 1,1,1-tricloroetano quente até que a mesma fique livre de petrolato. Deixar o solvente residual evaporar espontaneamente. Manter a gaze em atmosfera padrão de  $65 \pm 2\%$  de umidade relativa e  $21 \pm 1,1$  °C por, no mínimo, 4 h e pesar. A diferença entre as duas pesagens representa o peso de petrolato.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cada unidade de gaze de petrolato é embalada individualmente de forma a manter a esterilidade até que a embalagem seja aberta para uso.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

No caso de produto estéril, deverá haver alerta quanto à perda desta característica caso a embalagem tenha sido aberta ou violada. O rótulo apresenta as informações descritas a seguir.

Largura, comprimento e o tipo de gaze ou número de fios da gaze;

Número de lote ou partida do produto;

Data da esterilização;

Processo de esterilização utilizado;

Prazo de validade ou data de vencimento do produto.

## 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 e, no mínimo, 4% de taninos.

#### SINONÍMIA VULGAR

Uaraná.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga é inodora, de sabor amargo e fracamente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A semente é globosa, quando única no fruto, ou subsférica 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 exaluminada 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 pardonegra, com um largo hilo guarnecido de um arilo carnoso, membranoso 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 pontoações. 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* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, 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* (V.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 µl da *solução (1)* e 5 µl 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 diclorometano. 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 em metanol.

**Solução (3):** solução a 1 mg/ml de teofilina 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/iodeto 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 2 gotas de ácido clorídrico diluído e gotejar solução de gelatina SR. Produz-se precipitado nítido.

**D.** A 2 ml do extrato obtido no método C de *Identificação*, adicionar 10 ml de água e 4 gotas de cloreto férrico metanólico. Desenvolve-se coloração cinza escuro.

**E.** A 2 ml do extrato obtido no método C de *Identificação*, adicionar 0,5 ml de vanilina SR e 1 ml de ácido clorídrico. Desenvolve-se coloração vermelha.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 3%, incluindo o casquilho.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 9,5%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 3%.

#### DOSEAMENTO

##### Taninos totais

Proteger as amostras da luz durante a extração e a diluição. Utilizar água isenta de dióxido de carbono em todas as operações.

**Solução mãe:** 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.

**Polifenóis totais:** transferir 5 ml da *solução mãe* 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<sub>1</sub>) em 691 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

**Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:** adicionar 0,2 g de pó de pele a 20 ml da *solução mãe* 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<sub>2</sub>) em 691 nm (V.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<sub>3</sub>) em 691 nm (V.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<sub>1</sub> = absorvância medida para polifenóis totais;

A<sub>2</sub> = absorvância medida para polifenóis não adsorvidos;

A<sub>3</sub> = absorvância medida para a substância referência;

m = massa da droga, em gramas, considerando a determinação de água.

#### Metilxantinas

**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).

**Curva de calibração:** Preparar a curva de calibração de cafeína dissolvendo, exatamente, 50 mg de cafeína, em 100 ml de ácido sulfúrico a 2,5% (V/V), obtendo solução mãe 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 mãe, separadamente, para balões volumétricos de 100 ml. Completar o volume com ácido sulfúrico a 2,5% (V/V), de forma a obter soluções a 0,0005% (p/V), 0,001% (p/V), 0,0015% (p/V), 0,002% (p/V) e 0,0025% (p/V), respectivamente. Medir as absorvâncias da solução amostra e das soluções de referência em 271 nm, utilizando ácido sulfúrico a 2,5% (V/V) como branco.

Calcular o teor de metilxantinas pela expressão:

$$C = \frac{AA \times CP}{AP \times m \times 10}$$

em que

C = teor de metilxantinas em %;

AA = absorvância medida para a solução amostra;

AP = absorvância medida para a solução de referência;

CP = concentração da solução de referência em µg/ml;

m = massa da amostra em gramas considerando a determinação de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Carbonato de sódio SR

**Preparação** – Dissolver 14,06 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

### Cloreto férrico metanólico

**Preparação** – Dissolver 1 g de cloreto férrico em 100 ml de metanol.

### Ácido fosfotúngstico SR

**Preparação** – Em balão de 250 ml, adicionar 10 g de tungstato de sódio, 8 ml de ácido fosfórico e 75 ml de água, ferver sob refluxo, durante 3 horas, depois de esfriar à temperatura ambiente completar o volume com 10 ml de água.

### Gelatina SR

**Preparação** – Dissolver 2,5 g de gelatina em 100 ml de água.

### Vanilina SR

**Preparação** – Dissolver 1 g de vanilina em 100 ml de água.

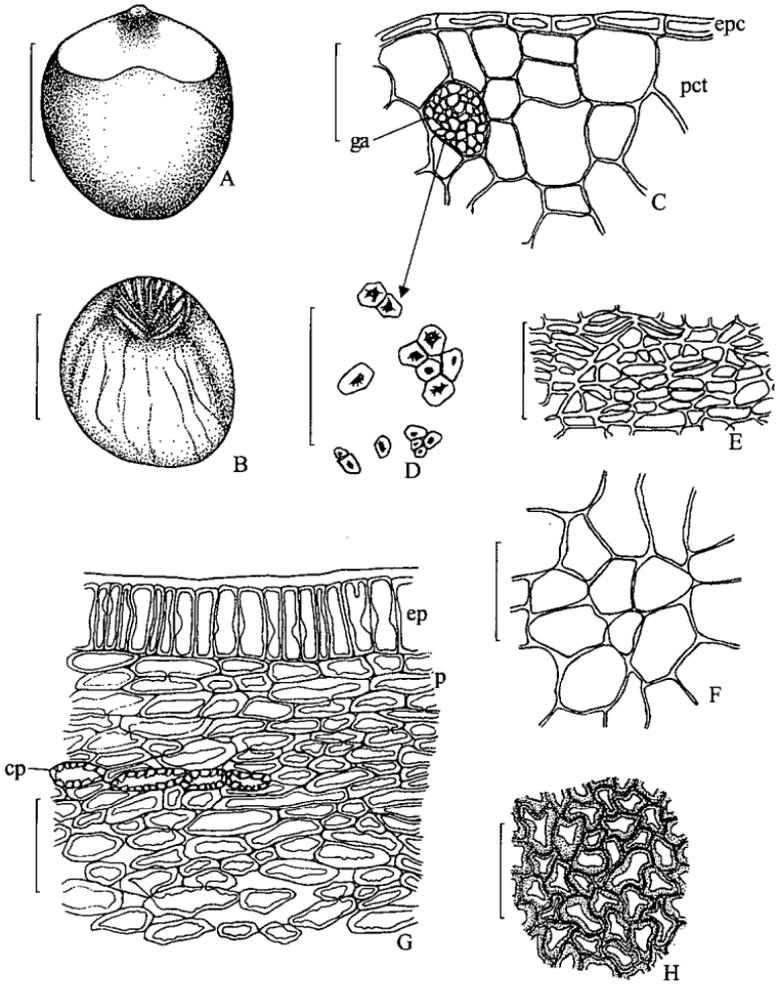
---

**Vanilina Sulfúrica SR**

*Preparação* – Dissolver 1 g de vanilina em 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico. Diluir para 100 ml com metanol.

**Iodo/iodeto SR**

*Preparação* – Dissolver 1 g de iodeto de potássio e 2 g de iodo em 100 ml de etanol.



**Figura 1:** *Paulinia cupana* Kunth - A. aspecto geral da semente; B. aspecto geral dos cotilédones; C. secção transversal da porção externa de um cotilédone; epc: epiderme cotilédonar; ga: célula contendo grãos de amido; pct: parênquima cotilédonar; 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; cp: células pétreas; ep: epiderme do tegumento; p: parênquima; H. células epidérmicas do tegumento em vista frontal. As escalas correspondem: em A e B (4 cm), em C até H (100  $\mu$ m).

## HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO

*Kalii hydroxidum*

KOH

56,11

1023.06-3

Hidróxido de potássio

Contém, no mínimo, 85,0% e, no máximo, 100,5% de KOH.

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Partículas brancas ou levemente amareladas, cristalinas, fornecidas como esferas, raspas, bastões ou pedaços irregulares. Higroscópico e deliquescente, absorve rapidamente dióxido de carbono do ar.

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

### Constantes físico-químicas

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 360 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 ml de água. Diluir 1 ml da solução para 100 ml com água. O pH (V.2.19) da solução obtida não é menor do que 10,5.

B. A solução aquosa da amostra a 1% (p/V) responde às reações do íon potássio (V.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 e incolor.

**Cloretos** (V.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).

### F. BRAS. IV, 2003

**Carbonatos.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Cada ml de ácido clorídrico *M* necessário para viragem da solução de azul de bromofenol SI equivale a 69,103 mg de  $K_2CO_3$ . No máximo 2%.

**Sulfatos** (V.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 ácido sulfúrico padrão. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 – Método I). 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 da solução em água e completar a 10 ml com o mesmo solvente. Preparar a solução de referência dissolvendo, em água, 0,5084 g de cloreto de sódio, previamente dessecado entre 100 °C e 105 °C por 3 horas e diluir a 1 000 ml com o mesmo solvente (0,2 mg de sódio por ml). Diluir se 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% (10 000 ppm).

**Ferro** (V.3.2.4 – 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 e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Alumínio** (V.3.2.10). *Exigido para hidróxido de potássio destinado à preparação de soluções para diálise*. Dissolver 20 g da amostra em 100 ml de água e adicionar 10 ml de tampão 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, 10 ml de tampão acetato pH 6,0 e 98 ml de água. Utilizar, como branco, mistura de 10 ml de tampão acetato pH 6,0 e 100 ml de água. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método I). Diluir 10 ml da solução obtida no teste para *Ferro* a 20 ml com água, proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. 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 em 25 ml 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, com agitação, 25 ml de ácido clorídrico *M SV*. Continuar a titulação com ácido clorídrico *M SV* até

promover 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 mudança de cor de violeta-azulado para amarelo. Cada ml de ácido clorídrico *M SV* gasto na combinação das titulações equivale a 56,110 mg de alcalinidade total, calculada como KOH. Cada ml de ácido clorídrico *M SV* gasto na segunda titulação equivale a 69,110 mg de  $K_2CO_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e não metálicos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÉUTICA

Agente alcalinizante.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Cloreto de bário 0,025 *M*

*Preparação* – Dissolver 61 g em 1 000 ml de água destilada.

## XII.4. TAMPÕES

### Tampão acetato pH 6,0

*Preparação* – Dissolver 100 g de acetato de amônio em 300 ml de água, adicionar 4,1 ml de ácido acético glacial e, se necessário, ajustar o pH utilizando solução de amônia 10 *M* ou ácido acético 5 *M* e completar a 500 ml com água.

## IODETO DE POTÁSSIO

*Kalii iodidum*

KI

166,00

0701.04-1

Iodeto de potássio

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

### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou cristais incolores.

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

### Constantes físico-químicas

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 680 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução amostra a 10% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono responde às reações do íon iodeto (V.3.1.1).

**B.** A solução amostra a 10% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono responde às reações do íon potássio (V.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução utilizada no teste A de *Identificação* é límpida e incolor.

**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 SV até coloração amarela. No máximo 0,5 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV.

**Iodatos.** A 10 ml da solução utilizada no teste A de *Identificação* adicionar 0,25 ml de amido isento de iodetos SR e 0,2 ml de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso, protegido da luz, por 2 minutos. Não desenvolve-se coloração azul.

**Tiosulfato.** A 10 ml da solução utilizada no teste A de *Identificação* adicionar 0,1 ml de amido SI e 0,1 ml de iodo 0,005 M. Desenvolve-se coloração azul.

**Sulfatos** (V.3.2.2). Diluir 10 ml da solução utilizada no teste A de *Identificação* a 15 ml com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método I). Utilizar 20 ml da solução obtida no teste A de *Identificação*. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*, utilizando solução padrão de chumbo (1 ppm de Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro** (V.3.2.4). Diluir 5 ml da solução obtida no teste A de *Identificação* a 10 ml com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 100 °C e 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 de solução adicionar 40 ml de ácido clorídrico e titular com iodato de potássio 0,05 M SV até mudança de cor de vermelho para amarelo. Adicionar 5 ml de clorofórmio. Continuar a titulação, agitando vigorosamente, até descoloração da camada de clorofórmio. 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.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Amido isento de iodetos SR**

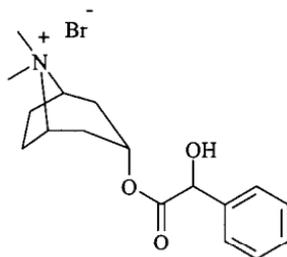
*Preparação* – Triturar 1 g de amido solúvel com 5 ml de água e adicionar, sob agitação contínua, 100 ml de água fervente.

**XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS****Iodato de potássio 0,05 M SV**

*Preparação* – Dissolver 10,7 g de iodato de potássio em água a 1 000 ml.

*Padronização* – Diluir 25 ml da solução a 100 ml com água. Transferir 20 ml da solução resultante para erlenmeyer, adicionar 2 g de iodeto de potássio e 10 ml de ácido sulfúrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,2 M SV, utilizando amido SI como indicador. Adicionar 1 ml do indicador e 200 ml de água próximo ao ponto final da titulação. Cada ml de tiosulfato de sódio 0,2 M SV equivale a 35,679 mg de  $KIO_3$ .

## METILBROMETO DE HOMATROPINA

*Homatropine methylbromidum* $C_{17}H_{24}BrNO_3$ 

370,28

0685.04-6

Brometo de 3-[( $\alpha$ -hidroxifenilacetil)oxi]-8,8-dimetil-*endo*-8-azobíciclo[3,2,1]octano

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ , em relação à substância dessecada.

em etanol, exibe máximo em 258 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de metilbrometo de homatropina padrão.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco ou cristais incolores.

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

## Constantes físico-químicas

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde em torno de 190 °C.

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 alcalóides).

D. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 ml de água e adicionar reineckato de amônio SR. Produz-se precipitado vermelho.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 metilbrometo de homatropina padrão, preparado de maneira idêntica. Caso sejam observadas diferenças, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em metanol e recristalizar pela adição de dioxana a cada solução.

E. A solução aquosa da amostra a 5% (p/V) responde às reações do íon brometo (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução amostra a 5% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono é límpida e incolor.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,1% (p/V)

**pH (V.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinado em solução amostra a 1% (p/V).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada*

(V.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 0,20 g da amostra em mistura de água e metanol (1:9) e diluir até 5 ml com o mesmo diluente.

**Solução (2):** diluir 0,5 ml da solução (1) até 100 ml com mistura de água e metanol (1:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em estufa entre 100 °C a 105 °C até que o odor de solvente não seja perceptível. Deixar esfriar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído e, em seguida, com peróxido de hidrogênio a 3% (p/V) SR. 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%).

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chama; 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 mm); 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 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 exatamente pesada da amostra de modo a obter solução a 20 mg/ml.

**Solução padrão:** preparar solução, em água livre de material orgânico contendo 0,04 mg/ml de benzeno, 12,0 mg/ml de cloreto de metileno, 1,2 mg/ml de clorofórmio, 7,6 mg/ml de 1,4-dioxano e 1,6 mg/ml de tricloroetileno.

Injetar replicatas de 1 ml da *solução padrão*. A resolução entre quaisquer dois componentes não

deve ser menor que 1. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 15%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 ml das *soluções padrão* e *amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. As áreas dos picos relativos ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, 1,4-dioxano e tricloroetileno obtidos para a *solução amostra* não devem ser superiores às áreas dos picos relativos ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, 1,4-dioxano e tricloroetileno obtidos para a *solução padrão*, correspondendo a, no máximo, 2 ppm, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm e 80 ppm, respectivamente.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g a 2 g de amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

**A. Por Titulação.** 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  $C_{11}H_{24}BrNO_3$ .

**B. Por Titulação em meio não-aquoso** (V.3.4.5). 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 mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial. Adicionar 1 gota de cloreto de metilosilanilínio SI (cristal violeta) 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  $C_{11}H_{24}BrNO_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticolinérgico.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Iodeto de potássio mercúrico SR

*Preparação* – Dissolver 1,358 g de cloreto mercúrico em 60 ml de água. Dissolver 5 g de iodeto de potássio em 10 ml de água. Misturar as duas soluções e diluir com água para 100 ml.

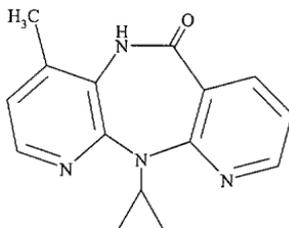
### Iodobismutato de potássio diluído

*Preparação* – Dissolver 100 g de (+)-ácido tartárico em 500 ml de água. Separadamente, dissolver 100 g de (+)-ácido tartárico em 400 ml de água e adicionar 8,5 g de oxinitrato de bismuto. Agitar por 1 hora, adicionar 200 ml de solução a 40% (p/V) de iodeto de potássio e agitar bem. Deixar em repouso por 24 horas e filtrar. Misturar a primeira solução com 50 ml da segunda.

### Reineckato de amônio SR

*Preparação* – Agitar, frequentemente, cerca de 0,5 g de reineckato de amônio em 20 ml de água durante 1 hora e filtrar. Usar dentro de 2 dias.

## NEVIRAPINA

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O

266,30

11-Ciclopropil-5,11-diidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco a branco-amarelado.

**Solubilidade.** Solúvel em água, solúvel em clorofórmio, levemente solúvel em dimetilformamida, pouco solúvel em ácido acético glacial e metanol.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 247 °C a 249 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 nevirapina padrão, 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*.

F. BRAS. IV, 2003

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados** (V.3.2.3 – Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C, por 30 minutos. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 237 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 de 0,8 ml/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0*: transferir 7,09 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1 000 ml. Dissolver e completar o volume com água. Homogeneizar. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico 2 M.

*Fase móvel*: mistura de tampão fosfato pH 3,0 e acetonitrila (60:40).

*Solução amostra:* solução a 0,3 mg/ml da amostra em fase móvel.

*Solução padrão:* solução a 0,3 mg/ml de nevirapina padrão em fase móvel.

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 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de

$C_{15}H_{14}N_4O$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *soluções padrão e amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

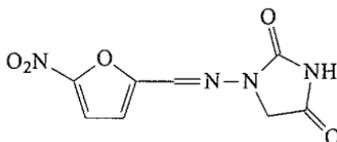
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-retroviral.

**NITROFURANTOÍNA**  
*Nitrofurantoinum*



$C_8H_6N_4O_5$   
 $C_8H_6N_4O_5 \cdot H_2O$

238,16  
256,18

0896.01-2

1-[[[5-Nitro-2-furanil]metileno]amino]-2,4-imidazolidinodiona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_6N_4O_5$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó amarelo cristalino ou cristais amarelos. Na forma sólida ou em solução sofre descoloramento 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

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder ao abrigo de luz intensa. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no mé-

todo A de *Doseamento*, exibe máximos em 266 nm e em 367 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de nitrofurantoina padrão. 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 solução etanólica de hidróxido de potássio 0,5 M. Desenvolve-se coloração marrom.

**E.** Dissolver 5 mg da amostra em 5 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Desenvolve-se coloração amarela intensa, que passa em seguida a laranja-avermelhada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 a 100-105 °C por 5 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com cloridrato de fenilidrazina SR. Aquecer novamente a placa a 100-105 °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** (V.2.20.3). Dessecar a 140 °C por 30 minutos. No máximo 1%, para a forma anidra, e entre 6,5% e 7,5%, para a forma monoidratada.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Proceder ao abrigo de luz. Pesar, exatamente, cerca de 0,12 g da amostra e dissolver em 50 ml de dimetilformamida. Completar o volume para 1 000 ml com água. Transferir, para balão volumétrico de 100 ml, 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). Medir a absorvância da solução resultante em 367 nm, utilizando a solução de acetato de sódio e ácido acético acima indicada para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_8H_6N_4O_3$  na amostra, considerando A(1%, 1 cm) = 765, em 367 nm.

B. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente, ajustar os parâmetros operacionais para que o tempo de retenção do pico da nitrofurantofina seja de 8 minutos e a altura cerca de metade do total da escala.

**Tampão fosfato pH 7,0:** dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 500 ml de água, adicionar hidróxido de amônio *M* suficiente para ajustar até pH 7,0, completar o volume para 1 000 ml com água e homogeneizar.

**Fase móvel:** mistura de tampão fosfato pH 7,0 e tetraidrofurano (9:1). Filtrar e degaseificar.

**Solução 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 50 mg da amostra em 40 ml de dimetilformamida. Adicionar 50 ml de *solução padrão interno*, completar o volume para 100 ml com dimetilformamida e homogeneizar.

**Solução padrão:** dissolver, exatamente, cerca de 50 mg de nitrofurantofina padrão em 40 ml de dimetilformamida. Adicionar 50 ml de *solução padrão interno*, completar o volume para 100 ml com dimetilformamida e homogeneizar.

A resolução entre acetanilida e nitrofurantofina 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 dos picos correspondentes à nitrofurantofina e à acetanilida. Calcular o teor de  $C_8H_6N_4O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação nitrofurantofina/acetanilida, nas *soluções padrão e amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Cloridrato de fenilidrazina SR

**Preparação** – Dissolver 0,9 g de cloridrato de fenilidrazina em 50 ml de água. Descorar com carvão ativado e filtrar. Recolher o filtrado em balão volumétrico de 250 ml, adicionar 30 ml de ácido clorídrico e completar o volume com água.

## NITROFURANTOÍNA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4O_3$ .

*Solução (2):* diluir 1 ml da *solução (1)* para 100 ml com acetona.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder ao abrigo de luz. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos em 266 nm e 367 nm.

**B.** Pesar e homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade de pó equivalente a 10 mg de nitrofurantoína com 10 ml de dimetilformamida e filtrar. Adicionar, a 1 ml do filtrado, 0,1 ml de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M. Desenvolve-se coloração castanha.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Aquecer a placa a 105 °C durante 5 minutos, e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com cloridrato de fenilidrazina SR. Aquecer novamente a 105 °C durante 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)* (1,0%).

## DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, para balão volumétrico de 1 000 ml, quantidade do pó equivalente a 0,12 g de nitrofurantoína e dissolver em 50 ml de dimetilformamida. Agitar durante 5 minutos, completar o volume com água e filtrar. Proceder conforme descrito no método A de *Doseamento* da monografia de *Nitrofurantoína*, a partir de "Transferir para balão volumétrico de 100 ml, 5 ml da solução...". Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4O_3$  nas cápsulas, considerando A(1%, 1 cm) = 765, em 367 nm.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel  $HF_{254}$ , como suporte, e mistura de nitrometano e metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 ml de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína em 10 ml de mistura de dimetilformamida e acetona (1:9). Filtrar.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz, a temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

## Cloridrato de fenilidrazina SR

*Preparação* – Dissolver 0,9 g de cloridrato de fenilidrazina em 50 ml de água. Descorar com carvão ativado e filtrar. Recolher o filtrado em balão volumétrico de 250 ml, adicionar 30 ml de ácido clorídrico e completar para volume com água.

## NITROFURANTOÍNA DRÁGEAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar as drágeas. 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 (V.2.14-3), 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** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 7,2, 900 ml  
*Aparelhagem:* cesta, 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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_6N_4O_3$  dissolvido no meio,

comparando as leituras obtidas com a da solução de nitrofurantoína padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 25% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_3$  se dissolvem em 60 minutos, e não menos que 85% (T) da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_3$  se dissolvem em 120 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no teste *Substâncias relacionadas* da monografia de *Nitrofurantoína*. Preparar a *solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar as drágeas. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína em 10 ml de mistura filtrada de dimetilformamida e acetona (1:9).

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 drágeas. 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  $C_8H_6N_4O_3$  nas drágeas, a partir da leitura obtida.

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). 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 drágeas. 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 dos picos correspondentes à nitrofurantoína e à acetanilida. Calcular a quantidade de  $C_8H_6N_2O_3$  nas drágeas a partir das respostas obtidas para a relação nitrofurantoína/acetanilida, nas *soluções padrão* e *amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## NITROPRUSSETO DE SÓDIO

*Natrii nitroprussias* $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 

297,95

1113.21-6

 $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ 

261,95

Nitrosilpentacianoferrato (III) de sódio diidratado

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Cristais rômnicos, transparentes, vermelho-escuros.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol 96% (V/V) e muito pouco solúvel em clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no visível (V.2.14-3), na faixa de 350 nm a 600 nm, de solução da amostra a 0,7% (p/V) em água, exibe máximo em 395 nm, ombro a 510 nm, e mínimo em 370 nm. A absorvância em 395 nm deve estar compreendida entre 0,65 e 0,80.

B. Dissolver 5 mg da amostra em 2 ml de água. Adicionar 2 gotas de acetona e 0,5 ml de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração laranja.

C. Dissolver cerca de 20 mg da amostra em 2 ml de água e adicionar 0,1 ml de sulfeto de sódio 0,5 M. Desenvolve-se coloração vermelho-violácea intensa.

D. Dissolver 50 mg da amostra em 1 ml de água, acidificar com ácido clorídrico. A solução resultante responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cloretos** (V.3.2.1). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,02% (200 ppm).

## Sulfatos

*Solução (1):* dissolver 5 g da amostra em água e transferir para balão volumétrico de 250 ml. Comple-

tar o volume com o mesmo solvente. Filtrar a solução para erlenmeyer de 250 ml.

*Solução (2):* dissolver 15 mg de sulfato de sódio anidro em água, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com água. Transferir toda a solução para um erlenmeyer de 250 ml.

*Procedimento:* em cada um dos erlenmeyers adicionar 10 gotas de ácido acético glacial e 5 ml de cloreto de bário SR. Deixar em repouso por 10 minutos. Expor os frascos à fonte de luz fluorescente e observar. A turbidez desenvolvida pela *solução (1)* não deve ser superior à desenvolvida pela *solução (2)*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Água** (V.2.20.1). Determinar em 0,25 g da amostra. Entre 9,0% e 15,0%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 130 ml de água. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente por meio de um sistema de eletrodos de prata-cloreto de prata. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 14,897 mg de  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ou a 13,096 mg de  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÉUTICA

Vasodilatador.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Sulfeto de sódio 0,5 M**

*Preparação* – Dissolver, com aquecimento, 12 g de sulfeto de sódio em 45 ml de mistura de água e glicerol 85% (10:29). Esfriar e diluir para balão volumétrico de 100 ml com o mesmo solvente.

*Estabilidade* – Preparar para consumo imediato.

## ÓXIDO DE ZINCO

### *Zinci oxidum*

ZnO

81,39

1291.06-8

Óxido de zinco

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de ZnO, em relação à substância incinerada.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó fino, amorfo, branco ou levemente amarelado.

**Solubilidade.** Insolúvel em água e em etanol. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

#### Constantes físico-químicas

*Ponto de fusão* (V.2.2): funde em torno de 1 970 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Torna-se amarelo quando fortemente aquecido. A coloração amarela desaparece sob resfriamento.

**B.** Dissolver 0,1 g em 1,5 ml de ácido clorídrico diluído SR e completar para 5 ml com água. A solução obtida responde às reações do íon zinco (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Alcalinidade.** Homogeneizar 1 g da amostra com 10 ml de água fervente. Adicionar 0,1 ml de fenolftaleína SI, a solução torna-se vermelha. Filtrar e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. No máximo 0,3 ml de ácido clorídrico 0,1 M SV é necessário para viragem do indicador.

**Carbonatos e substâncias insolúveis em ácidos.** Dissolver 1 g da amostra em 15 ml de ácido clorídrico diluído SR. Não se observa efervescência durante a dissolução. A solução é incolor e menos opalescente que a suspensão de referência a 10% (V/V) descrita em *Limpidez da solução* (VI-3).

F. BRAS. IV, 2003

**Arsênio** (V.3.2.5). Determinar em 0,2 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cádmio.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 – Método II). Dissolver 2,0 g da amostra em 14 ml de mistura de água e ácido nítrico isento de cádmio e chumbo (1:1). Ferver durante 1 minuto, resfriar e completar a 100 ml com água. Preparar solução de referência utilizando solução padrão de cádmio a 0,1% (p/V). Diluir com ácido nítrico a 3,5% (V/V) isento de cádmio e chumbo e realizar a leitura em 228,8 nm, utilizando lâmpada de cátodo oco de cádmio como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,001% (10 ppm)

**Ferro** (V.3.2.4 – Método I). Dissolver 500 mg da amostra em 1 ml de ácido clorídrico diluído SR, diluir para 10 ml com água e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Chumbo.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 – Método II). Dissolver 5,0 g da amostra em 24 ml de mistura de água e ácido nítrico isento de cádmio e chumbo (1:1). Ferver durante 1 minuto, resfriar e completar a 100 ml com água. Preparar solução referência utilizando solução padrão de chumbo a 0,1% (p/V). Diluir com ácido nítrico a 3,5% (V/V) isento de cádmio e chumbo e realizar a leitura em 283,3 nm, utilizando lâmpada de cátodo oco de chumbo como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra, a 500 °C. No máximo 1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra em 10 ml de ácido acético diluído. Diluir com água

para 200 ml e proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica de zinco* (V.3.4.4-2). Cada ml de EDTA dissódico 0,1 M SV equivale a 8,139 mg de óxido de zinco.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## PETROLATO BRANCO

### *Petrolatum album*

Mistura purificada de hidrocarbonetos semi-sólidos, obtidos do petróleo. Pode conter estabilizante adequado.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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* (V.2.5): 0,815 a 0,880. Determinar a 60 °C.

*Faixa de fusão* (V.2.2): 38 °C a 60 °C.

#### ENSAIOS DE PUREZA

##### 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 ± 0,025 mm. O diâmetro da base da ponta deve ser de 8,38 ± 0,05 mm e o comprimento da ponta deve ser de 14,94 ± 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 ± 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 ± 2,5 °C e transferir para os cilindros previamente aquecidos à mesma temperatura, preenchendo até 6 mm da borda. Resfriar a 25 ± 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 de água a 25 ± 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 ± 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 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.

**Cor de líquidos** (V.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 e alcalinidade.** Pesar 35 g da amostra num béquer e adicionar 100 ml de água fervente. Cobrir, colocar numa placa de aquecimento e manter à 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 à 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.

**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 (V.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.

## PITANGUEIRA

*Eugenia folium**Eugenia uniflora* L. – MYRTACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 4% de taninos, 2% de flavonóides totais, expressos em quercetina, e 0,5% de óleos essenciais. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 30% de curzerenos (*cis* e *trans*).

## SINÓNÍMIA CIENTÍFICA

*Stenocalyx micheli* (Lam.) Berg e *Eugenia micheli* Lam.

## NOMES POPULARES

Pitanga.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor característico e sabor levemente adstringente.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas são ovalado-lanceoladas, de ápice acuminado e base aguda ou obtusa, com margem inteira de 2,0 cm a 6,0 cm de comprimento e 1,0 cm a 2,5 cm de largura, glabras, membranosas, com pontos translúcidos mais visíveis na face abaxial, face adaxial verde-escura, brilhante, face abaxial pouco mais clara, opaca. As nervuras secundárias, terciárias ou mais terminam em uma nervura próxima ao bordo da lâmina.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha, em secção transversal, exibe epiderme uniestratificada com cutícula fina e suas células, em vista frontal, apresentam paredes anticlinais de contornos sinuosos, com aparência semelhante nas faces adaxial e abaxial. A lâmina é hipoestomática, com estômatos anomocíticos, com quatro a sete células adjacentes. O mesofilo tem estrutura dorsiventral, com uma camada de parênquima paliádico e várias camadas de parênquima esponjoso de células desenvolvidas, com espaços intercelulares conspícuos. Cavidades secretoras do tipo esquizolisígenas,

com gotas de óleo, apresentando diâmetro médio de 60  $\mu\text{m}$ , encontram-se distribuídas em ambos os parênquimas, bem como drusas de oxalato de cálcio e cristais rômnicos. Na região da nervura principal, ocorre colênquima laminar, voltado para ambas as faces da folha, contendo drusas de oxalato de cálcio. O sistema vascular é organizado em disposição biclateral, envolvido por uma bainha delgada de fibras. As cavidades secretoras podem também ocorrer nesta região. O pecíolo tem contorno levemente côncavo-convexo, apresentando na face adaxial duas expansões aliformes. A epiderme é uniestratificada, seguida de 2 ou 3 camadas de colênquima laminar contendo drusas, interrompido por cavidades esquizolisígenas. O parênquima fundamental também apresenta drusas, cristais rômnicos e as cavidades secretoras, encontradas neste tecido, medem cerca de 70  $\mu\text{m}$  de diâmetro. O sistema vascular é biclateral fechado e semelhante ao da nervura principal.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: células epidérmicas da lâmina foliar, em vista frontal, semelhantes nas duas faces, apresentando paredes anticlinais de contornos sinuosos; estômatos anomocíticos, com quatro a sete células adjacentes, ocorrendo apenas na face abaxial (lâminas hipoestomáticas); porções de parênquima ou colênquima com cavidades secretoras; gotas de óleo.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 0,25 mm, 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 ponto, 10  $\mu\text{l}$  de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: submeter cerca de 10 g da droga seca pulverizada à decoção com 100 ml de água, durante 20

minutos, em temperatura entre 80 °C e 90 °C. Esfriar à temperatura ambiente e filtrar. Transferir o filtrado para funil de separação e extrair com quatro porções de 25 ml de acetato de etila. Reunir as frações de acetato de etila e lavar duas vezes com 50 ml de água. Desprezar a fase aquosa. Evaporar a fase orgânica até secar em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 1 ml de metanol.

**Solução (2):** dissolver 10 mg de galocatequina em 2 ml de metanol.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de 4'-O-metilgalocatequina em 2 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de cloreto férrico a 2% (p/V) em metanol. O cromatograma obtido com a *solução (1)* apresenta manchas nas mesmas alturas que as obtidas nos cromatogramas com a *solução (2)* e com a *solução (3)* (Rf de aproximadamente 0,85 e 0,90, respectivamente). A mancha correspondente à galocatequina desenvolve coloração cinza-azulada e a correspondente à 4'-O-metilgalocatequina desenvolve coloração azulada.

**B.** Aquecer, sob refluxo, cerca de 3 gramas da droga pulverizada com 60 ml de água durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 ml do extrato adicionar 2 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 *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-escuro, indica positivo para taninos hidrolisáveis e condensados.

**D.** A 2 ml do extrato obtido no teste B *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 a presença de 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 (II) SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado indica presença de taninos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%.

**Água** (V.4.2.3). No máximo 13%.

**Cinzas totais** (V.4.2.4). No máximo 12%.

#### DOSEAMENTO

##### Taninos totais

**Solução mãe:** 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.

**Polifenóis totais:** transferir 5 ml da *solução mãe* 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<sub>1</sub>)* em 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:** adicionar 0,2 g de pó-de-pele a 20 ml da *solução mãe* 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 de reagente de Folin-Denis e diluir para 50 ml com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da *solução (A<sub>2</sub>)* em 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Solução referência:** dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir para 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<sub>3</sub>)* em 715 nm (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente e dentro de 15 minutos contados da dissolução do pirogalol, utilizando água para ajuste do zero.

Calcular o teor de taninos totais pela expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

A<sub>1</sub> = absorvância medida para polifenóis totais;

$A_2$  = absorvância medida para polifenóis não adsorvidos;

$A_3$  = absorvância medida para a substância referência;

$m$  = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

### Flavonóides totais

**Solução mãe:** pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da droga pulverizada e transferir para balão de fundo redondo de 100 ml. Adicionar 1 ml de solução de metenamina a 0,5% (p/V) em água, 2 ml de ácido clorídrico e 20 ml de acetona. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura em algodão para balão volumétrico de 100 ml. Retornar o resíduo insolúvel e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo e adicionar 20 ml de acetona. Aquecer à ebulição, sob refluxo, durante 10 minutos, e filtrar em algodão para o mesmo balão volumétrico de 100 ml. Repetir esta operação mais uma vez. Resfriar à temperatura ambiente e completar o volume com acetona. Transferir 20 ml desta solução para funil de separação, 20 ml de água e extrair com uma porção de 15 ml e três porções de 10 ml de acetato de etila. Combinar os extratos em funil de separação e lavar com duas porções de 50 ml de água. Transferir a fase de acetato de etila para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com acetato de etila.

**Solução amostra:** transferir 10 ml da *solução mãe* para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 1 ml de solução de cloreto de alumínio a 2% (p/V) em metanol e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (V/V) em metanol.

**Solução branco:** transferir 10 ml da *solução mãe* para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (V/V) em metanol.

Medir a absorvância da *solução amostra* em 425 nm (V.2.14) 30 minutos após seu preparo, utilizando a *solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62.500}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

em que

$A$  = absorvância medida;

$m$  = massa da droga (g);

$Pd$  = determinação de água (%).

### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar balão de 1 000

ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

### Curzerenos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.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  $\mu$ m; 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 essencial obtido em *Doseamento de óleos essenciais*, na razão de 2:100, em éter etílico.

**Procedimento:** injetar 1  $\mu$ l da *solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. Os isômeros *cis* e *trans* apresentam, respectivamente, tempos de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1 486 e 1 489. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### **Carbonato de sódio SR**

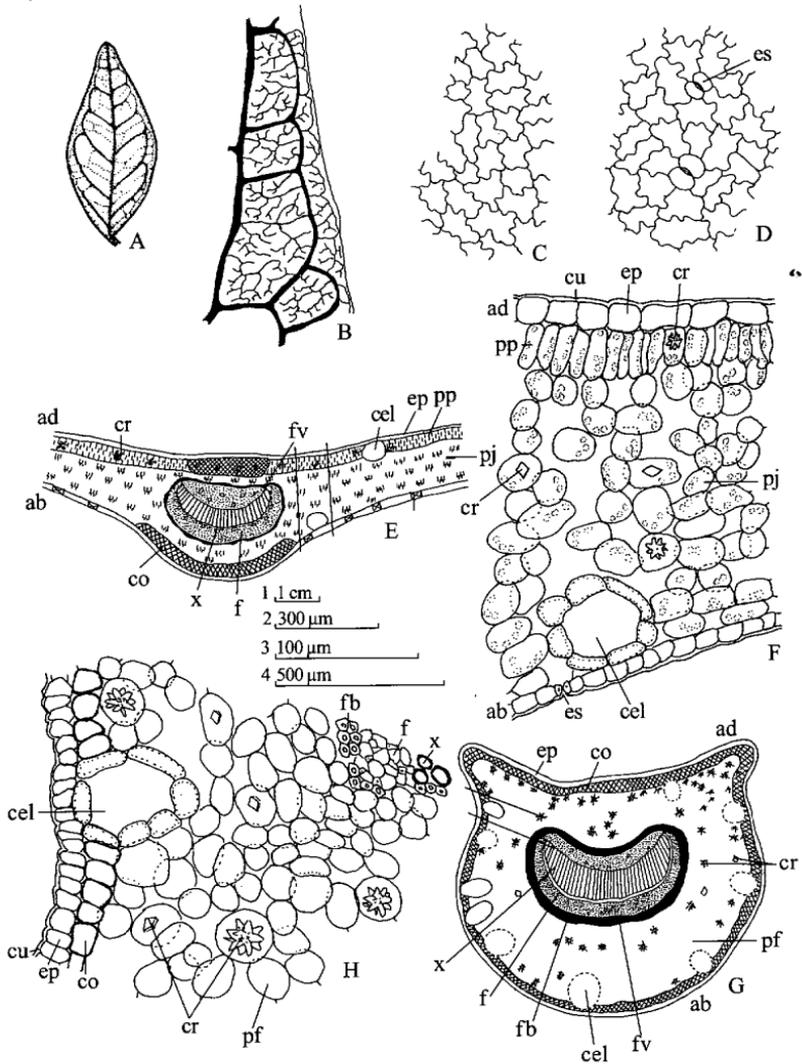
*Preparação* – Dissolver 14,06 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

### **Gelatina SR**

*Preparação* – Dissolver 2,5 g de gelatina em 100 ml de água quente. Utilizar a solução após o resfriamento em temperatura ambiente.

### **Reagente de Folin-Denis**

*Preparação* – A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.



**Figura 1:** *Eugenia uniflora* L. - A. esquema do aspecto geral da folha; B. aspecto da nervação foliar próximo ao bordo; C. face adaxial da epiderme da lâmina foliar, em vista frontal; D. face abaxial da epiderme da lâmina foliar, em vista frontal; E. esquema do aspecto geral da folha, em secção transversal; es. cavidade esquizoliségena; F. detalhe de uma porção da lâmina foliar, em secção transversal, segundo indicado em E; G. esquema do aspecto geral do pecíolo, em secção transversal; H. detalhe de uma porção do pecíolo, em secção transversal, conforme indicado em G. As escalas correspondem: 1 (A) 2 (E e G) 3 (C, D, F e H) 4 (B).

## QUEBRA-PEDRA

### *Phyllanthus niruri herbae*

*Phyllanthus niruri* L. – EUPHORBIACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas e ramos secos 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.

#### SINONÍMIA VULGAR

Erva-pombinha.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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 discolorées, 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 interpecíolar 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, carnoso; 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-ovoides, disco pentalobado, lobos carnosos e papilosos, e três estames com filetes conatos na base; pedicelos

com cerca de 0,2 cm de comprimento. Frutos esquizocárpicos, do tipo tricoca, depresso-globosos, expostos para a região abaxial dos ramos, separando-se em carpídios (cocas); exocarpo verde-oliva, membranáceo e endocarpo verrucoso, com 0,1 cm a 0,25 cm de diâmetro; 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 anatómicas para alguns órgãos vegetativos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme uniestratificada, com estômatos. Subepidermicamente 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 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 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. Parênquima medular 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 amido. O parênquima cortical mantém as mesmas características encontradas nos caules mais jovens. O floema apre-

senta pequena quantidade de amido, não se observando diferenças quanto ao seu desenvolvimento, comparando-se caules jovens e mais desenvolvidos. O maior desenvolvimento do xilema, comparado aos dois ramos mais jovens, é muito evidente, com consequente redução da área ocupada pelo parênquima medular. Nos raios parenquimáticos, observa-se a presença 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 porte. Os estômatos são do tipo paracítico e, menos freqüentemente, 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, 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 paradrómica, evidencia-se o caráter bracriforme dessas células. Na nervura principal, o parênquima paliádico pode distribuir-se continuamente ou ser interrompido por pequeno número de células clorenquimáticas 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 veenação é broquidódromo.

#### 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 radi-

almente. Os raios parenquimáticos são ricos em amido. A região medular freqüentemente é ocupada pelo tecido xilemático. 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 formas, geralmente drusas.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: 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 espessamentos anelados, espiralados ou pontoados, e fibras.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µl da *solução* (1) e 5 µl da *solução* (2), recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução* (1): transferir cerca de 0,75 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 ml de água e aquecer sob refluxo durante 15 minutos em manta aquecedora. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com água. Concentrar esta solução à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 5 ml de metanol.

*Solução* (2): dissolver 5 mg de ácido gálico em 5 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de cloreto férrico a 5% (p/V) em metanol. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução* (1), corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *solução* (2) (Rf de aproximadamente 0,70). A mancha correspondente ao ácido gálico apresenta coloração azul escura.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%, correspondente às raízes.

Água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 6%.

#### DOSEAMENTO

##### Taninos totais

*Solução mãe:* 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.

*Polifenóis totais:* transferir 5 ml da *solução mãe* 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 (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

*Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:* adicionar 0,2 g de pó-de-pele a 20 ml da *solução mãe* e agitar, mecanicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa 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 (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

*Solução referência:* 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 (V.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 pela expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

$A_1$  = absorvância medida para polifenóis totais;

$A_2$  = absorvância medida para polifenóis não adsorvidos;

$A_3$  = absorvância medida para a substância referência;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

##### Ácido gálico

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); fluxo da fase móvel de 0,5 ml/minuto.

*Eluente A:* mistura de metanol, água e ácido trifluoroacético (30:70:0,05);

*Eluente B:* mistura de metanol e ácido trifluoroacético (100:0,05).

*Gradiente de fase móvel:* adotar sistema de gradiente linear, conforme tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
0	100	0
15	0	100
5	0	100

*Solução amostra:* pesar exatamente, 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 10 ml e completar o volume com água. Pipetar 4 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ácido gálico padrão em metanol para obter solução a 1 mg/ml.

*Curva de calibração:* diluir uma alíquota de 175  $\mu$ l da *solução padrão* em balão volumétrico de 5 ml, completar o volume com metanol. Diluir esta solução à metade (*Solução mãe*). Alíquotas da solução mãe de 10, 20, 40, 60, 80  $\mu$ l são diluídas a 100  $\mu$ l com metanol, obtendo-se as seguintes concentrações teóricas: 1,8; 3,6; 7,2; 10,8; 14,4  $\mu$ g/ml.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O tempo de retenção relativo é cerca de 6,5 minutos para o ácido gálico. Calcular o teor de ácido gálico na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva de calibração 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, calor e umidade.

---

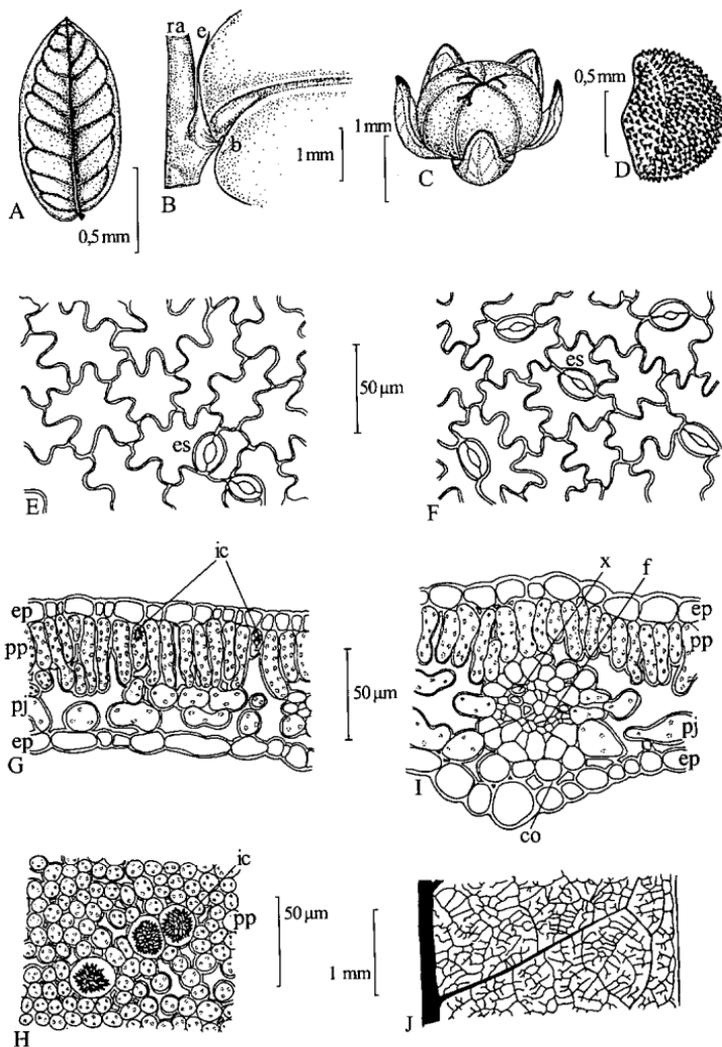
## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Carbonato de sódio SR

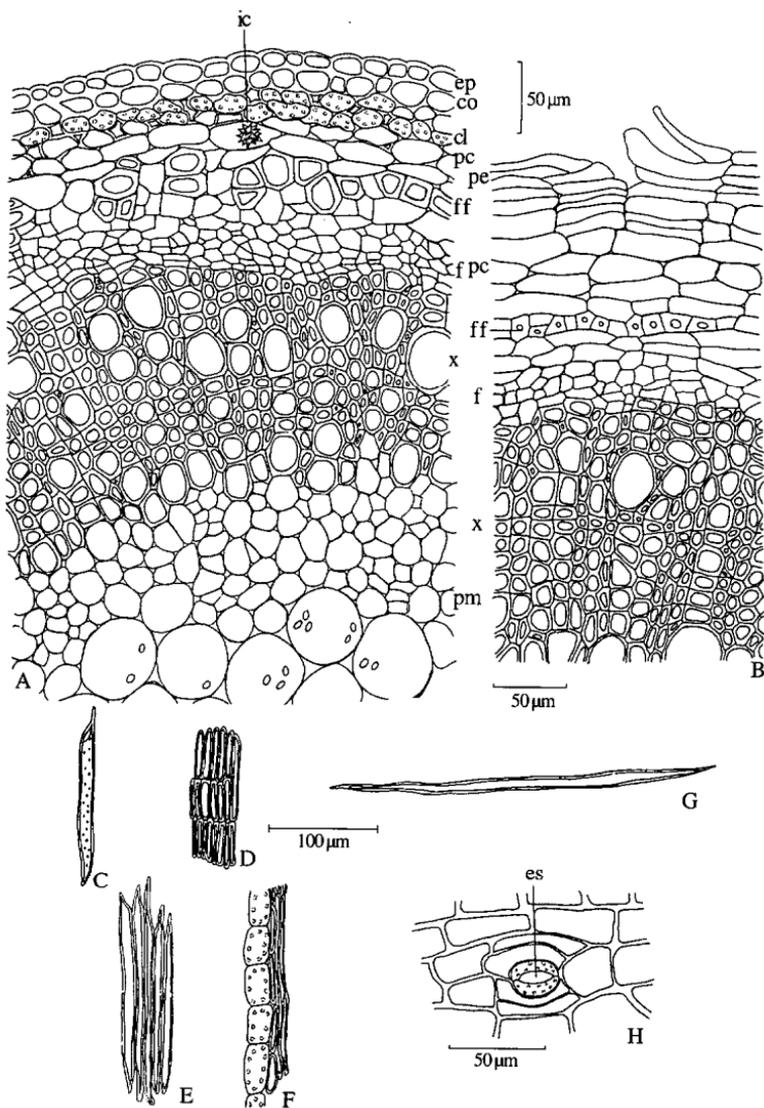
*Preparação* – Dissolver 10,06 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

### Reagente de Folin-Denis

*Preparação* – A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.



**Figura 1:** *Phyllanthus niruri* L. — A. aspecto geral da folha; B. aspecto geral da estípula na região do nó; b. base da folha; e. estípula; ra. ramo; C. aspecto geral do fruto; D. aspecto geral da semente; E. vista frontal da epiderme da face adaxial; es. estômato; F. vista frontal da epiderme da face abaxial; es. estômato; G. lâmina foliar na região do mesófilo, em secção transversal; ep. epiderme; ic. idioblasto cristalífero; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliçádico, em secção paradérmica, evidenciando idioblastos com drusas; ic. idioblasto cristalífero; pp. parênquima paliçádico; I. lâmina foliar na região da nervura principal em secção transversal; co. colênquima; ep. epiderme; f. floema; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliçádico; x. xilema; J. detalhe da nervação brochidódroma de um segmento da lâmina foliar em vista frontal. As escalas correspondem: A, D (0,05 cm), B, C, I (0,1 cm), E a I (50 μm).



**Figura 2:** *Phyllanthus niruri* L. – A. detalhe do caule em secção transversal; cl. clorênquima; co. colênquima; ep. epiderme; f. floema; ff. fibras do floema; ic. idioblasto cristalífero; pc. parênquima cortical; pm. parênquima medular; x. xilema; B. detalhe da raiz em secção transversal; f. floema; ff. fibras do floema; pc. parênquima cortical; pe. periderme; x. xilema; C. elemento de vaso com espessamento pontoado 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. estômato. As escalas correspondem: A, B, H (50 μm), C a G (100 μm).

## QUEBRA-PEDRA

### *Phyllanthus tenellus herbae*

*Phyllanthus tenellus* Roxb. – EUPHORBIACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas e ramos secos contendo, no mínimo, 9,0% de taninos totais e 0,12% de ácido gálico.

#### NOMES POPULARES

Erva-pombinha.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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-obovaladas, de ápice obtuso e base obtusa a aguda, margem lisa; lâminas discoloradas, face adaxial de cor verde e face abaxial verde-pálida. As folhas, quando observadas em conjunto, têm 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 obovaladas, de margem escarioso-esbranquiçada e disco inteiro; ovário tricarpelar, trilobular, 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 esquizocárpicos, do tipo tricoca, depresso-globosos, com 0,1 cm a 0,2 cm de diâmetro, expostos para a região adaxial dos ramos, separando-se em carpédios (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 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. Subepidermicamente encontram-se uma ou duas camadas de células colenquimáticas com espessamento angular, podendo conter cloroplastídeos, 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 amido. Mais internamente, ocorrem uma ou mais camadas de parênquima cortical, cujas células apresentam maior eixo no sentido periclinal, podendo conter amido. O floema é constituído externamente por densos agrupamentos de fibras de paredes muito espessas e lume reduzido, isoladas ou geralmente agrupadas, com escleréides 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. Parênquima medular 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 amido e cristais. O parênquima cortical mantém as mesmas características encontradas nos caules mais jovens. O floema apresenta pequena quantidade de amido, com um maior grau de desenvolvimento em relação aos caules mais jovens e as fibras distribuem-se perifericamente 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, o amido também está presente. A folha é hipostomática. Os estômatos são do tipo paracítico e, menos freqüentemente, 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. 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 mesofilo é dorsiventral. O parênquima paliádico é uniestratificado, ocupando cerca da metade da espessura do mesofilo, apresentando idióblastos 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 brachiforme 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 cloroplastídeos, seguida de um tecido clorênquimático com células isodiamétricas, com poucos cloroplastídeos 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 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 pare-

des espessadas, contendo grãos de amido. Os cristais são comuns nos tecidos parenquimáticos, inclusive dos sistemas vasculares, e apresentam-se sob diferentes formas, isolados ou agrupados.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: presença de frutos depressoglobosos, 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 anelados, espiralados e mais freqüentemente pontoados, e fibras.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µl da *solução (1)* e 5 µl da *solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 0,75 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 ml de água e aquecer sob refluxo durante 15 minutos em manta aquecedora. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com água. Concentrar esta solução à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 5 ml de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 5 mg de ácido gálico em 5 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de cloreto férrico a 5% (p/V) em metanol. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)*, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *solução (2)* (Rf de aproximadamente 0,70). A mancha correspondente ao ácido gálico apresenta coloração azul escura.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho** (V.4.2.2). No máximo 2%, correspondente às raízes.

Água (V.4.2.3). No máximo 9,5%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 8%.

#### DOSEAMENTO

##### Taninos totais

*Solução mãe:* 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.

*Polifenóis totais:* transferir 5 ml da *solução mãe* 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 (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

*Polifenóis não adsorvidos pelo pó-de-pele:* adicionar 0,2 g de pó-de-pele a 20 ml da *solução mãe* e agitar, mecanicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa 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 (V.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

*Solução referência:* 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 (V.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 pela expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

$A_1$  = absorvância medida para polifenóis totais;

$A_2$  = absorvância medida para polifenóis não adsorvidos;

$A_3$  = absorvância medida para a substância referência;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

##### Ácido gálico

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); fluxo da fase móvel de 0,5 ml/minuto.

*Eluente A:* mistura de metanol, água e ácido trifluoroacético (30:70:0,05);

*Eluente B:* mistura de metanol e ácido trifluoroacético (100:0,05).

*Gradiente de fase móvel:* adotar sistema de gradiente linear, conforme tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
0	100	0
15	0	100
5	0	100

*Solução amostra:* pesar exatamente, 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 10 ml e completar o volume com água. Pipetar 4 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ácido gálico padrão em metanol para obter solução a 1 mg/ml.

*Curva de calibração:* diluir uma alíquota de 175  $\mu$ l da *solução padrão* em balão volumétrico de 5 ml, completar o volume com metanol. Diluir esta solução à metade (*Solução mãe*). Alíquotas da *solução mãe* de 10, 20, 40, 60, 80  $\mu$ l são diluídas a 100  $\mu$ l, com metanol, obtendo-se as seguintes concentrações 1,8; 3,6; 7,2; 10,8; 14,4  $\mu$ g/ml.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 ml da *solução padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e

medir as áreas dos picos. O tempo de retenção relativo é cerca de 6,5 minutos para o ácido gálico. Calcular o teor de ácido gálico na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva de calibração 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, calor e umidade.

---

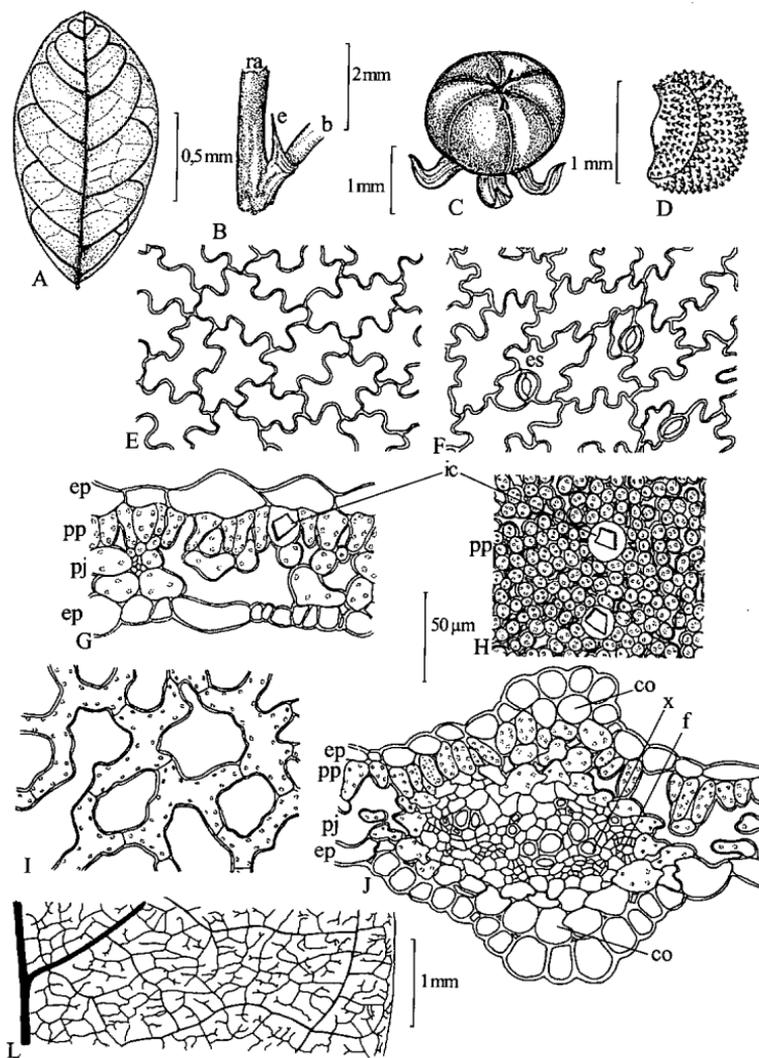
#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### **Carbonato de sódio SR**

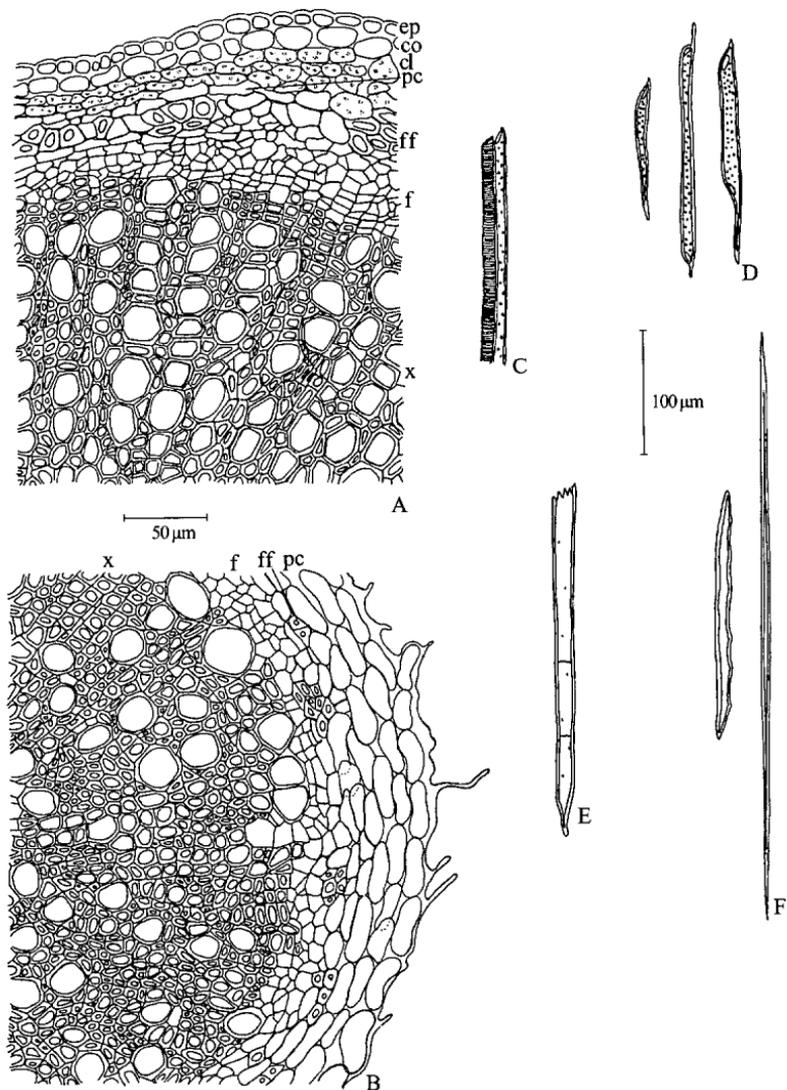
*Preparação* – dissolver 10,06 g de carbonato de sódio em 100 ml de água.

##### **Reagente de Folin-Denis**

*Preparação* – A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.

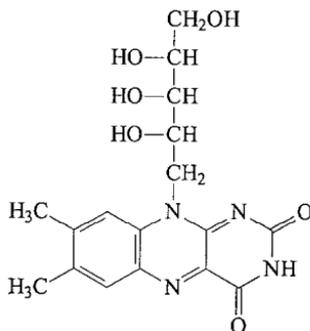


**Figura 1:** *Phyllanthus tenellus* Roxb. - A. aspecto geral da folha; B. detalhe da estípula na região do nó; c. estípula; b. base da folha; ra. ramo; C. aspecto geral do fruto; D. aspecto geral da semente; E. vista frontal da epiderme da face adaxial; F. vista frontal da epiderme da face abaxial; es. estômato; G. lâmina foliar na região do mesofilo em seção transversal; ep. epiderme; ic. idioblasto cristalífero; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliádico; H. região do mesofilo ao nível do parênquima paliádico, em seção paradérmica, evidenciando os idioblastos cristalíferos; ic. idioblasto cristalífero; pp. parênquima paliádico; I. região do mesofilo ao nível do parênquima esponjoso, em seção paradérmica, evidenciando as células braciiformes; J. lâmina foliar na região da nervura principal em seção transversal; co. colênquima; ep. epiderme; f. floema; pj. parênquima esponjoso; pp. parênquima paliádico; x. xilema; L. detalhe da nervação broquidódroma de um segmento da lâmina foliar em vista frontal. As escalas correspondem: A (0,5 mm), B (2 mm), C, D, L (1 mm), E a J (50  $\mu$ m).



**Figura 2:** *Phyllanthus tenellus* Roxb. – A. detalhe do caule em secção transversal; cl. clorênquima; co. colênquima angular; ep. epiderme; f. floema; ff. fibras do floema; pc. parênquima cortical; x. xilema; B. detalhe da raiz em secção transversal; f. floema; ff. fibras do floema; pc. parênquima cortical; x. xilema; C. elementos de vaso com espessamento helicoidal e pontado em vista longitudinal; D. elementos de vaso com espessamento pontado, em vista longitudinal; E. vista parcial de uma fibra septada; F. fibras em vista longitudinal. As escalas correspondem: A, B (50  $\mu$ m), C a F (100  $\mu$ m).

**RIBOFLAVINA**  
*Riboflavinum*



$C_{17}H_{20}N_4O_6$

376,37

1092.01-4

7,8-Dimetil-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetraidroxipentil)isaloaxazina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó cristalino amarelo ou amarelo-alaranjado.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, mais solúvel em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) do que em água, pouco solúvel em álcool benzílico, muito pouco solúvel em etanol, insolúvel em acetona, clorofórmio e éter etílico. Quando em solução, sofre degradação acelerada pela luz, especialmente em presença de álcali.

**Constantes físico-químicas**

**Ponto de fusão (V.2.2):** funde em torno de 280 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (V.2.8):** -115° a -135°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução da amostra a 0,5% (p/V) em hidróxido de sódio 0,05 M livre de carbonato. Realizar a leitura dentro de 30 minutos após a dissolução.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Proceder ao abrigo da luz direta. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, por 2 horas, 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 riboflavina padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder ao abrigo da luz direta. Solubilizar 1 mg da amostra em 100 ml de água. A solução apresenta cor amarela-esverdeada pálida e intensa fluorescência que desaparece com a adição de ácido mineral ou alcali.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Absorção de luz.** Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir, em água, a solução amostra obtida em *Doseamento*, na proporção de 1:1. A solução exibe máximos de absorção (V.2.14-3) em 223, 267, 373 e 444 nm. A razão entre as absorvâncias em 373 nm e 267 nm é de 0,31 a 0,33, e a razão entre as absorvâncias em 444 nm e 267 nm é de 0,36 a 0,39.

**Acidez ou alcalinidade (V.3.3.5).** Pesar 0,5 g de amostra, adicionar 25 ml de água e ferver por 2 minutos. Esfriar e filtrar. Transferir 10 ml do filtrado para um tubo de ensaio, adicionar 1 ou 2 gotas de fenolfaleína a 1% (p/V) em etanol e 0,4 ml de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução adquire cor alaranjada. Adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico 0,01 M. A solução fica amarelada. Adicionar 0,15 ml de vermelho de metila S1. A solução adquire novamente cor alaranjada.

**Lumiflavina.** Proceder ao abrigo da luz direta. Agitar 25 mg da amostra com 10 ml de clorofórmio isento de álcool por 5 minutos e filtrar. Determinar a absorvância (V.2.14-3) do filtrado em cubeta de 1 cm em 440 nm utilizando o clorofórmio isento de álcool para ajuste do zero. A absorvância não deve exceder 0,025.

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, por 2 horas, até peso constante. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar utilizando a amostra dessecada obtida no teste de *Perda por dessecação*. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Pesar, exatamente, cerca de 65 mg da amostra e transferir para balão volumétrico âmbar de 500 ml. Suspender em 5

ml de água, assegurando-se de que toda a amostra tenha sido umedecida, e adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 2 M. Imediatamente após a completa dissolução da amostra, adicionar 100 ml de água e 2,5 ml de ácido acético glacial. Completar o volume com água. Transferir uma alíquota de 10 ml dessa solução para balão volumétrico âmbar de 100 ml. Adicionar 1,75 ml de solução de acetato de sódio a 1,4% (p/V) e completar o volume com água. Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Preparar solução branco transferindo 1,75 ml da solução de acetato de sódio a 1,4% (p/V) para balão volumétrico de 100 ml e completando o volume com água. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 444 nm (V.2.14-3), utilizando a solução branco para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  na amostra, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 328$ , em 444 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Componente da vitamina B.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Clorofórmio isento de álcool

**Preparação** – Preparar imediatamente antes do uso. Agitar cuidadosamente 20 ml de clorofórmio com 20 ml de água por 3 minutos. Retirar com cuidado a fase orgânica e lavar com duas porções de 20 ml de água. Filtrar o clorofórmio através de papel seco. Adicionar 5 g de sulfato de sódio anidro, agitar por 5 minutos e deixar em repouso por 2 horas. Decantar ou filtrar.

## 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 diidratado). 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 ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ), cloreto ( $\text{Cl}^-$ ), e bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) ou citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ), em relação à quantidade indicada de cloreto de sódio, cloreto de potássio, e bicarbonato de sódio [ou citrato de sódio (anidro ou diidratado)]. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade rotulada de dextrose anidra ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) ou dextrose monoidratada ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Pode conter sabor característico.

## IDENTIFICAÇÃO

- A. Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).  
 B. Responde às reações do íon potássio (V.3.1.1).  
 C. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).  
 D. Responde às reações do íon bicarbonato, se este estiver presente (V.3.1.1).  
 E. Responde às reações do íon citrato, se este estiver presente (V.3.1.1). Utilizar 3 a 5 gotas da solução reconstituída conforme indicado no rótulo e 20 ml da mistura de piridina e anidrido acético.  
 F. Adicionar algumas gotas da solução reconstituída conforme indicado no rótulo em 5 ml de tartrato 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** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 50 °C, até peso constante. No máximo 1%.

## F. BRAS. IV, 2003

## 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 50,0 ml desta 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 de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 – 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45  $\mu\text{m}$ . Determinar o ângulo de rotação (V.2.8) a 25 °C. Calcular a quantidade, em gramas, de dextrose anidra ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) na amostra, considerando 52,7° como poder rotatório específico a 25 °C. Quando o rótulo indicar dextrose monoidratada ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), considerar 47,9° como poder rotatório específico a 25 °C.

## Sódio e potássio

*Solução estoque de sódio:* transferir 14,61 g, exatamente pesados, de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C, por duas horas, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução estoque de potássio:* transferir 18,64 g, exatamente pesados, de cloreto de potássio, previamente dessecado a 105 °C, por duas horas, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução diluente de lítio:* transferir 1,04 g de nitrato de lítio para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar um emulsificante não iônico adequado, completar o volume com água e homogeneizar.

*Preparação padrão:* transferir 5,0 ml de solução estoque de sódio e 5,0 ml de solução estoque de potássio para balão volumétrico de 500 ml e completar o volume com água. Transferir 5,0 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com solução diluente de lítio e homo-

genezar. Cada ml desta solução contém 11,50 mg de sódio (Na<sup>+</sup>) e 19,55 mg de potássio (K<sup>+</sup>).

**Solução amostra de sódio:** preparar solução da amostra em água, utilizando massa exatamente pesada, de modo a obter concentração de cerca de 0,23 mg de sódio (Na<sup>+</sup>) por mililitro (considerar que cada miligrama de cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e citrato de sódio equivale, respectivamente, a 0,393 mg, 0,274 mg e 0,234 mg de Na<sup>+</sup>). Se a solução estiver turva, filtrar em papel de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 - 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Transferir 5,0 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com *solução diluente de lítio*, de modo a obter concentração teórica de 11,5 mg/ml.

**Solução amostra de potássio:** preparar uma solução da amostra em água, utilizando massa exatamente pesada, de modo a obter concentração de cerca de 0,39 mg de potássio (K<sup>+</sup>) por mililitro (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio equivale a 0,524 mg de K<sup>+</sup>). Se a solução estiver turva, filtrar em papel de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 - 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Transferir 5,0 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml, e completar o volume com *solução diluente de lítio*, de modo a obter concentração teórica de 19,5 mg/ml.

**Procedimento para sódio total:** utilizando um fotômetro de chama, fazer ajuste do zero com a *solução diluente de lítio* e realizar as leituras de emissão da chama para a *preparação padrão* e para a *solução amostra de sódio* no comprimento de onda de emissão máxima de 589 nm, ou utilizar filtro adequado para sódio. Calcular a quantidade de sódio (Na<sup>+</sup>) presente na amostra a partir das leituras obtidas.

**Procedimento para potássio:** utilizando um fotômetro de chama, fazer ajuste do zero com a *solução diluente de lítio* e realizar as leituras de emissão da chama para a *preparação padrão* e para a *solução amostra de potássio* no comprimento de onda de emissão máxima de 766 nm, ou utilizar filtro adequado para potássio. Calcular a quantidade de potássio (K<sup>+</sup>) presente amostra a partir das leituras obtidas.

### Bicarbonato (se presente)

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 0,1 g de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (considerar que cada miligrama de bicarbonato de sódio equivale a 0,726 mg de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) em 100 ml de água. Adicionar 3 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 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

### Cloreto

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 55 mg de cloreto (Cl<sup>-</sup>) (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio e cloreto de sódio equivale, respectivamente, a 0,476 mg e 0,607 mg de Cl<sup>-</sup>) em 100 ml de água. Adicionar 1 ml de cromato de potássio SR e titular com nitrato de prata 0,1 M SV até que o cloreto de prata flocule e a mistura adquira coloração alaranjada. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto (Cl<sup>-</sup>).

### Citrato (se presente)

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,1 g de citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>3-</sup>), em 80 ml de ácido acético anidro (preparado pela mistura de 1,0 ml de anidrido acético a 100,0 ml de ácido acético glacial). Aquecer até cerca de 50 °C, esfriar, diluir para 100 ml com ácido acético anidro e logo em seguida esperar por 10 minutos. Titular potenciometricamente 20 ml desta solução com ácido perclórico 0,1 M SV. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,303 mg de citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>3-</sup>). Cada mg de citrato de sódio equivale a 0,643 mg de citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>3-</sup>).

### 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.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Reidratante.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Tartarato cúprico alcalino SR

**Solução A:** dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico cuidadosamente selecionados em água para 500 ml. Armazenar esta solução em recipientes bem fechados.

**Solução B:** dissolver 173 g de cristais de tartarato de potássio e sódio e 50 g de hidróxido de sódio em água para 500 ml. Armazenar esta solução em recipiente de plástico bem fechado.

**Preparação** - Misturar partes iguais das *soluções A e B* no momento do uso.

## SUBCARBONATO DE BISMUTO

*Bismuthi subcarbonas*

509,97

Carbonato básico de bismuto

Contém, no mínimo, 97,6% e, no máximo, 100,7% de  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , em relação à substância dessecada, correspondendo a, no mínimo, 80,0% e, no máximo, 82,5% de bismuto.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco, inodoro e sem sabor.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol e éter etílico. Dissolve, com efervescência, em ácidos minerais diluídos e ácido acético glacial.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon bismuto (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon carbonato (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dispersar 5 g da amostra em 10 ml de água. Adicionar 20 ml de ácido nítrico e aquecer até dissolução. Resfriar e completar o volume para 100 ml com água. A solução é incolor e menos opalescente que uma suspensão da amostra a 10% (p/V) em água.

**Arsênio** (V.3.2.5-2 – Método visual). 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 *Ensaio-limite para arsênio*. 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* (V.2.13 – Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Solução amostra:** 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 completar o volume para 100 ml com água.

**Solução referência:** preparar as soluções de referência utilizando quantidades apropriadas de solução padrão de chumbo e de uma solução de ácido nítrico a 37% (V/V) isento de chumbo.

Medir a absorvância em 283,3 nm usando lâmpada de cátodo-oco como fonte de radiação e chama ar-acetileno.

**Cloretos** (V.3.2.1). Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*, utilizando 0,7 g da amostra e 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Cobre.** A 5 ml da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 2 ml de amônia, completar o volume 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 de 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 seca 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%).

**Nitratos.** Transferir 0,25 g da amostra para frasco cônico de 125 ml, adicionar 20 ml de água destilada, 0,05 ml de solução padrão de índigo carmim e, cuidadosamente, 30 ml de ácido sulfúrico. Titular imediatamente com solução padrão de índigo carmim até viragem para coloração azul estável. Não mais que  $n$  ml do titulante são necessários, sendo  $n$  ml o volume de solução padrão de índigo carmim que corresponde 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 dissolver e completar o volume para 11 ml com água. Resfriar e adicionar 2 ml de ácido clorídrico *M*. Dei-

xar por 5 minutos ao abrigo da luz. Qualquer opalescência na preparação problema é menos intensa do que a de uma solução referência, preparada nas mesmas condições, utilizando 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).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C. No máximo 1%.

#### 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* (V.3.4.4-2). Cada ml de EDTA 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Mistura redutora

*Preparação* – Pulverizar as substâncias, adicionadas na seguinte ordem, de modo a obter uma mistura homogênea: 20 mg de brometo de potássio, 0,5 g de sulfato de hidrazina e 5 g de cloreto de sódio.

### Nitrato de potássio

*Fórmula e massa molecular* –  $\text{KNO}_3$  – 101,10

*Especificação* – Contém, no mínimo, 99,5 por cento (p/p).

*Descrição* – Prismas incolores e transparentes, ou pó branco, cristalino ou granular.

*Conservação* – Recipientes bem-fechados.

### Solução padrão de cobre (10 ppm)

*Preparação* – Dissolver 392,9 mg de sulfato cúprico pentaidratado em 100 ml de água. Diluir 1 ml desta solução com água para 100 ml no momento do uso.

### Solução padrão de nitrato (100 ppm)

*Preparação* – Dissolver 163,1 mg de nitrato de potássio em 100 ml de água. Diluir 10 ml desta solução com água para 100 ml no momento do uso.

### Solução padrão de prata (5 ppm)

*Preparação* – Dissolver 79,0 mg de nitrato de prata em 100 ml de água. Diluir 1 ml desta solução com água para 100 ml no momento do uso.

---

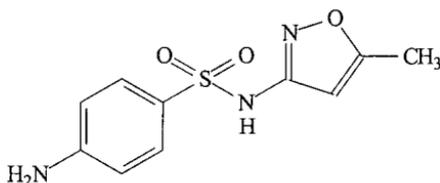
### XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

#### **Índigo carmim, solução padrão**

*Preparação* – Triturar 4 g de índigo carmim (indigotina) com sucessivas porções de água até dissolução, sem ultrapassar 900 ml. Transferir para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico e completar o volume com água.

*Padronização* – A 10 ml de solução padrão de nitrato (100 ppm) adicionar 10 ml de água, 0,05 ml de solução padrão de índigo carmim e, cuidadosamente, 30 ml de ácido sulfúrico. Titular imediatamente com solução padrão de índigo carmim até viragem para coloração azul estável. O volume total, em ml, de solução padrão de índigo carmim requerido é equivalente a 1 mg de  $\text{NO}_3^-$ .

SULFAMETOXAZOL  
Sulfamethoxazolium



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$

253.28

1135.01-5

4-Amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico. Dissolve em soluções diluídas de hidróxido de sódio.

**Constantes físico-químicas**

*Faixa de fusão* (V.2.2): 168 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/V) preparada em hidróxido de sódio 0,1 M,

exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfametoxazol padrão. A leitura de absorvância da amostra em 257 nm não difere em mais que 2% da leitura de absorvância do padrão.

**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 (V.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** 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 SV é necessário para mudar a cor do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia SR, água, nitrometano e dioxana (3:5:40:50), como fase móvel. Aplicar, separadamen-

te, 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 padrão 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)* além da mancha principal não deve ser mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *solução (4)* (0,5%).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, por 4 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

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 nitrato de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de nitrato de sódio 0,1 M SV equivale a 25,330 mg de  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### 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 ( $C_{14}H_{18}N_4O_2$ ).

## 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 secura. Dissolver o resíduo em volume mínimo de carbonato de sódio 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. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo dessecado a 105 °C, até peso constante, e disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmo comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxazol padrão.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima, adicionar 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Extrair com 4 porções de 50 ml de clorofórmio, lavando cada extrato com 2 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 evaporar até secura. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo dessecado a 105 °C, até peso constante, e disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmo comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de trimetoprima padrão.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 ultra-som 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 padrão em metanol.

*Solução (3):* preparar solução a 2 mg/ml de sulfametoxazol padrão 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 as *soluções (2) e (3)*.

**D.** Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *solução amostra*, obtida no método C de *Doseamento*, correspondem àquelas dos picos principais da *solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método C de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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% (T) da quantidade declarada de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) e trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) se dissolvem em 60 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3,0%.

#### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 4 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 4 porções de 60 ml de ácido acético M. Lavar os extratos ácidos combinados 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 de trimetoprima padrão 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 ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 204$ , em 271 nm.

**B.** Por *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 2,0 ml/minuto.

**Fase móvel:** misturar 1 400 ml de água, 400 ml de acetonitrila e 2 ml de tricetilamina em balão volumétrico de 2 000 ml. Ajustar o pH para  $5,9 \pm 0,1$  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 160 mg de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 70 ml de metanol. Deixar em ultra-som 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 solução de sulfametoxazol padrão e trimetoprima padrão em metanol contendo respectivamente 1,6 mg e 0,32 mg por mililitro. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com a fase móvel, obtendo solução contendo 160  $\mu\text{g}$  de sulfametoxazol e 32  $\mu\text{g}$  de trimetoprima por mililitro.

Injetar replicatas de 20 ml da *solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são de 1,0 para trimetoprima e 1,8 para sulfametoxazol. A resolução entre sulfametoxazol e trimetoprima não é menor que 5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu\text{l}$  das *soluções amostra e padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) e trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) nos comprimidos a partir das repostas obtidas para as *soluções padrão e amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegido da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFAMETOXAZOLE TRIMETOPRIMA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) e trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

A. A um volume da suspensão oral equivalente a 40 mg de trimetoprima adicionar 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* da monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e dimetilformamida (100:10:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ l de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: adicionar 20 ml de metanol a quantidade da suspensão oral equivalente a 0,4 g de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima. Adicionar 10 g de sulfato de sódio anidro e homogeneizar. Centrifugar e utilizar o sobrenadante.

*Solução (2)*: preparar solução de sulfametoxazol padrão a 2% (p/V) em metanol.

*Solução (3)*: preparar solução de trimetoprima padrão a 0,4% (p/V) em metanol

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. As manchas referentes ao sulfametoxazol e trimetoprima com a *solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade às manchas obtidas com as *soluções (2)* e *(3)*.

C. 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 volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 5,0 a 6,5.

## F. BRAS. IV, 2003

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de produto de degradação da trimetoprima.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio (80:20:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ l de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir volume de suspensão oral equivalente a 40 mg de trimetoprima para funil de separação. Extrair com 3 porções de 25 ml de mistura de clorofórmio e metanol (8:2) e reunir os extratos em béquer. Evaporar os extratos combinados em banho-maria até secura. Dissolver o resíduo em 2 ml do mesmo solvente.

*Solução (2)*: preparar solução a 20 mg/ml de trimetoprima padrão em mistura de clorofórmio e metanol (8:2).

*Solução (3)*: diluir volume da *solução (2)* em mistura de clorofórmio e metanol (8:2), obtendo solução a 0,1 mg/ml.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A trimetoprima apresenta mancha com Rf de aproximadamente 0,7 e seu produto de degradação apresenta mancha com Rf entre 0,3 e 0,5. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)* com Rf entre 0,3 e 0,5 não é maior em tamanho e intensidade que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (3)*, com Rf de aproximadamente 0,7, correspondendo a não mais que 0,5%.

**Limite de sulfanilamida, ácido sulfanílico e sulfametoxazol N<sub>4</sub>-glucosídeo.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de etanol absoluto, heptano, metanol e clorofórmio (76:20:4:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50  $\mu$ l de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,2 g de sulfametoxazol para balão volumétrico de 100 ml, contendo 10 ml de hidróxido de amônio. Adicionar 50 ml de metanol. Agitar por 3 minutos e completar volume com o mesmo solvente. Filtrar.

**Solução (2):** transferir 10 mg de sulfanilamida padrão para balão volumétrico de 50 ml. Dissolver em 5 ml de hidróxido de amônio e completar volume com metanol. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 10 ml de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

**Solução (3):** transferir 10 mg de ácido sulfanílico padrão para balão volumétrico de 50 ml, dissolver em 5 ml de hidróxido de amônio e completar volume com metanol. Transferir 3 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 10 ml de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

**Solução (4):** transferir 3 mg de sulfametoxazol  $N_4$ -glucosídeo padrão para balão volumétrico de 50 ml. Dissolver em 5 ml de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com reagente de Erlich modificado e deixar em repouso por 15 minutos. O sulfametoxazol apresenta manchas com Rf de cerca de 0,7. Quaisquer manchas obtidas no cromatograma com a *solução (1)* com Rf de aproximadamente 0,5, 0,1 e 0,3 não são maiores em tamanho e intensidade que as manchas obtidas nos cromatogramas com as *soluções (2), (3) e (4)*, respectivamente, correspondendo a não mais que 0,5% de sulfanilamida, 0,3% de ácido sulfanílico e 3,0% de sulfametoxazol  $N_4$ -glucosídeo.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6).**  
Bactérias totais: máximo de 1 000 UFC/ml. Fungos e/ou leveduras viáveis: máximo de 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7).**  
Cumpra o teste.

#### DOSEAMENTO

**A. Por Espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3).** Proteger as soluções da luz. Transferir para funil de separação volume da suspensão oral equivalente a 0,2 g de sulfametoxazol. Adicionar 10 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Extrair com 6 porções de 25 ml de clorofórmio. Reservar os extratos clorofórmicos combinados para o método B de *Doseamento*.

Transferir a solução aquosa para balão volumétrico de 200 ml e completar o volume com água. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Transferir 2 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml, e adicionar 4 ml de ácido clorídrico 0,5 M e 1 ml de nitrato de sódio a 0,1% (p/V). Deixar em repouso, em banho de gelo, por 10 minutos. Adicionar 2 ml de sulfamato de amônio a 0,5% (p/V) e deixar em repouso por 10 minutos. Adicionar 1 ml de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etileno-diamina a 0,1% (p/V), deixar em repouso por 10 minutos e completar o volume com água. Transferir 50 mg de sulfametoxazol padrão para balão volumétrico de 50 ml, contendo 2,5 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, e completar com água. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar com água. Repetir o procedimento a partir de "Transferir 2 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml...". Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 538 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_5S$ ) na suspensão oral, a partir das leituras obtidas.

**B. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3).** Extrair a solução clorofórmica reservada no método A de *Doseamento* com 4 porções de 20 ml de ácido acético M. Lavar os extratos combinados com 5 ml de clorofórmio e diluir o extrato aquoso para 100 ml com ácido acético M. Transferir 2 ml da solução para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 5 ml de ácido acético M e completar com água, obtendo solução a 0,0016% (p/V). Preparar solução de trimetoprima padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm utilizando ácido acético M para ajuste do zero. Calcular o teor de trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) na suspensão oral, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 204$ , em 271 nm.

**C. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4).** Proceder conforme descrito no método C de *Doseamento* da monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*. Preparar *solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** transferir volume da suspensão oral equivalente a 160 mg de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 70 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 10 minutos, agitando ocasionalmente. 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. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µl das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) e trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) na solução oral a partir das repostas obtidas para as *soluções padrão e amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem-fechados, protegido da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

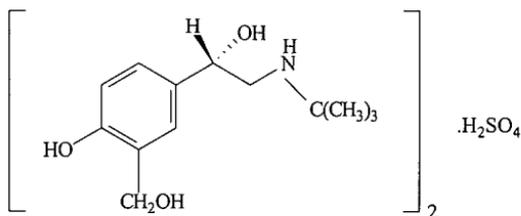
**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Iodobismutato de potássio diluído SR**

*Preparação* – Dissolver 100 g de ácido tartárico em 500 ml de água e adicionar 50 ml de iodobismutato de potássio SR.

**Reagente de Erlich modificado**

*Preparação* – Dissolver 0,1 g de *p*-dimetilaminobenzaldeído em 1 ml de ácido clorídrico e diluir com etanol para 100 ml.

SULFATO DE SALBUTAMOL  
*Salbutamoli sulfas*



$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$   
 $C_{13}H_{21}NO_3$

576,70  
239,32

1102.02-8

Sulfato de  $\alpha'$ -[[[(1,1-dimetil)etil]aminometil]-4-hidroxi-1,3-benzenodimetanol]

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.

276 nm. A leitura de absorvância nesse máximo está compreendida entre 0,44 e 0,51.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** 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* (V.2.2): 157 °C a 158 °C.

**C.** Dissolver 10 mg da amostra em 50 ml de tetraborato sódico a 2% (p/V) em água. Adicionar 1 ml de aminofenazona a 3% (p/V), 10 ml de ferricianeto de potássio a 2% (p/V) em água 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 (V.3.1.1).

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,008% (p/V) preparada em ácido clorídrico 0,1 M, exibe um máximo de absorção em aproximadamente

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 1% (p/V) em água livre de dióxido de carbono é límpida.

**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 solução de vermelho de metila SI e 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV. A solução torna-se amarela. Não mais que 0,4 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV é necessário para mudar a cor para vermelho.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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 de amostra em metanol, obtendo solução a 20 mg/ml.

*Solução (2):* dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de salbutamol padrão em metanol, obtendo 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** (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

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 2 gotas de azul de oracet B SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV (V.3.4.5). Efetuar determinação em branco e realizar 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 COMPRIMIDOS

Contém sulfato de salbutamol equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *solução amostra*, obtido no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *solução padrão*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente à 2,5 mg de salbutamol com 50 ml de tetraborato de sódio a 2% (p/V). Adicionar 1 ml de aminofenazona 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.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 4 mg de salbutamol. Dissolver em 10 ml de água, filtrar. O filtrado responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 500 ml

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, acidificar com algumas gotas de ácido acético a 1% (V/V) e proceder conforme

descrito em *Doseamento*. Preparar *solução padrão* como descrito a seguir.

*Solução padrão:* transferir quantidade de sulfato de salbutamol padrão, equivalente a 20 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 150 ml de ácido acético a 1% (V/V). Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com água. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água, obtendo solução a 4 µg de salbutamol por mililitro.

Injetar, separadamente, 100 µl das *soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas para as *soluções padrão* e *amostra*.

*Tolerância:* não menos que 80% (T) da quantidade declarada de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.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, 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 48 mg de salbutamol para recipiente apropriado. Adicionar 60 ml de mistura de etanol e água (1:2), e agitar mecanicamente por 30 minutos. Filtrar. Evaporar o filtrado até secura sob pressão reduzida em temperatura abaixo de 40 °C. Dissolver completamente o resíduo em 2 ml de água.

*Solução (2):* dissolver quantidade de sulfato de salbutamol padrão em água, a fim de obter solução a 0,580 mg/ml equivalente a 0,483 mg de salbutamol por mililitro.

*Solução (3):* dissolver quantidade de sulfato de salbutamol padrão em água, a fim de obter solução a 0,218 mg/ml equivalente a 0,183 mg de salbutamol por mililitro.

*Solução (4):* dissolver quantidade de sulfato de salbutamol padrão em água, a fim de obter solução a 73 µg/ml equivalente a 61 µg de salbutamol por mililitro.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona a 0,1% (p/V) em mistura de metanol e água (9:1). Em seguida nebulizar com ferricianeto de potássio amoniacal e, novamente, com a solução de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona. Qualquer mancha secundária obtida com a *solução (1)* não é maior em tamanho ou intensidade que a mancha obtida com a *solução (2)* (2%). Qualquer outra mancha secundária obtida com a *solução (1)* não é maior em tamanho e intensidade que a mancha principal obtida com a *solução (3)* (0,75%). Não mais que duas manchas secundárias são iguais em tamanho e intensidade que as manchas obtidas com a *solução (4)* (0,50%). A soma das intensidades de todas manchas secundárias obtidas na *solução (1)* não deve ultrapassar 3,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 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.

*Solução de hexanossulfonato de sódio:* dissolver 0,95 g de hexanossulfonato de sódio em 1 000 ml de água. Adicionar 10 ml de ácido acético e homogeneizar.

*Fase móvel:* mistura de *solução de hexanossulfonato de sódio* e metanol (60:40).

*Diluyente:* mistura de ácido acético a 1% (V/V) e metanol (60:40).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 6 mg de salbutamol para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar 150 ml de *diluyente*. Deixar em ultra-som por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 45 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 30 µg/ml. Homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* transferir quantidade de sulfato de salbutamol padrão, equivalente a 12 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 60 ml de *diluyente* e deixar em ultra-som por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 25 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente obtendo solução a 30 µg de salbutamol por mililitro. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 ml das soluções. A eficiência da coluna não deve ser menor que 800 pratos teóricos. O fator de cauda não é maior 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 das *soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de salbutamol (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>) 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Ferricianeto de potássio amoniacal

*Preparação* - Dissolver 2 g de ferricianeto de potássio em 75 ml de água. Adicionar 25 ml de hidróxido de amônio e homogeneizar.

## 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 (V.2.14-3), 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, filtrar. O filtrado responde às reações do íon sulfato (V.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** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 3,3 a 3,7.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: máximo de 1 000 UFC/ml. Fungos e/ou leveduras viáveis: máximo de 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). 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 ultra-som 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*-fenilenodiamônio 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 *dilúente*. 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 dos picos. Calcular a quantidade de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) na solução oral 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.

**SULFITO DE SÓDIO ANIDRO**  
*Natrii sulfis anhydricus*

Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>

126,04

Sulfito de sódio anidro

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

**DESCRIÇÃO**

**Caracteres físicos.** Pó branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A solução a 5% (p/V) responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

**B.** A solução a 0,9% (p/V) responde às reações do íon sulfito (V.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 solução de iodo 0,05 M. A solução resultante é incolor e responde às reações do íon sulfato (V.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 solução obtida é límpida e incolor.

**Ferro** (V.3.2.4 – 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).

**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 1,0 g da amostra adicionada de 0,2 ml de solução de selênio 100 ppm. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 – 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 usando solução padrão de zinco (100 ppm de 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.

**Metais pesados** (V.3.2.3 – 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).

**Tiossulfatos.** 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.

**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  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## CATEGORIA

Antioxidante.

---

**XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES****Solução de selênio (100 ppm)**

*Preparação* – Dissolver 0,1 g de selênio em ácido nítrico, evaporar até secura, dissolver o resíduo em 2 ml de água e evaporar até secura. Repetir o procedimento por três vezes. Dissolver o resíduo com ácido clorídrico 2 M e completar o volume para 1 000 ml com o mesmo solvente.

**Solução de zinco (100 ppm)**

*Preparação* – Dissolver 0,44 g de sulfato de zinco em água contendo 1 ml de ácido acético 5 M e completar o volume para 100 ml com água. Imediatamente antes do uso, diluir um volume desta solução a dez volumes com água.

## SUTURA CIRÚRGICA ABSORVÍVEL

Sutura cirúrgica absorvível é um fio flexível, preparado com colágeno proveniente de mamíferos saudáveis, ou com um polímero sintético. Sutura preparada com polímero sintético pode estar na forma de monofilamento ou multifilamento. Apresenta como característica ser absorvível por tecido vivo de mamífero e pode ser tratada para modificar sua resistência à absorção. Seu diâmetro e resistência à tração correspondem à designação indicada no rótulo, dentro dos limites presentemente prescritos. Pode ser modificada com relação ao corpo ou textura. Pode ser impregnada ou tratada com agente de cobertura, de amaciamento ou antimicrobiano adequado. A sutura de colágeno é também designada como *sutura simples* ou *sutura crônica*. Ambos os tipos consistem em fios processados de colágeno, sendo que a *sutura crônica* é processada por meios físicos ou químicos para proporcionar maior resistência à absorção em tecidos de mamíferos vivos.

### CARACTERÍSTICAS

**Comprimento.** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar o comprimento da

sutura sem tensionar. O comprimento de cada fio é, no mínimo, 95,0% do comprimento declarado.

**Diâmetro (V.6.2).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar o diâmetro de 10 fios.

**Sutura de colágeno.** O diâmetro médio, e não menos que 20 das 30 medidas realizadas nos 10 fios da amostra, devem estar dentro dos limites de diâmetro médio prescritos na Tabela 1, para o respectivo número cirúrgico. Nenhuma das medidas individuais é menor que a média da faixa correspondente ao número cirúrgico imediatamente inferior, ou maior que a média da faixa correspondente ao número cirúrgico imediatamente superior.

**Sutura sintética.** O diâmetro médio dos fios medidos deve estar dentro das tolerâncias prescritas na Tabela 2 para o respectivo número cirúrgico. Nenhuma das medidas observadas é menor que a média da faixa correspondente ao número cirúrgico imediatamente inferior, ou maior que a média da faixa correspondente ao número cirúrgico imediatamente superior.

Tabela 1 – Sutura de colágeno

Nº cirúrgico (comercial)	Nº cirúrgico (sistema métrico)	Diâmetro (mm)		Resistência ao nó (kgf)	
		Limites para a média		Limite mínimo para a média	Limite mínimo individual
		Mínimo	Máximo		
9-0	0,4	0,040	0,049	-	-
8-0	0,5	0,050	0,069	0,045	0,025
7-0	0,7	0,070	0,099	0,07	0,055
6-0	1	0,10	0,149	0,18	0,10
5-0	1,5	0,15	0,199	0,38	0,20
4-0	2	0,20	0,249	0,77	0,40
3-0	3	0,30	0,339	1,25	0,68
2-0	3,5	0,35	0,399	2,00	1,04
0	4	0,40	0,499	2,77	1,45
1	5	0,50	0,599	3,80	1,95
2	6	0,60	0,699	4,51	2,40
3	7	0,70	0,799	5,90	2,99
4	8	0,80	0,899	7,00	3,49

Tabela 2 – Sutura sintética

Nº cirúrgico (comercial)	Nº cirúrgico (sistema métrico)	Diâmetro (mm)		Resistência ao nó (kgf) (exceto onde especificado de outra maneira)*
		Limites para a média		
		Mínimo	Máximo	
12-0	0,01	0,001	0,009	-
11-0	0,1	0,010	0,019	-
10-0	0,2	0,020	0,029	0,025*
9-0	0,3	0,030	0,039	0,050*
8-0	0,4	0,040	0,049	0,07
7-0	0,5	0,050	0,069	0,14
6-0	0,7	0,070	0,099	0,25
5-0	1	0,10	0,149	0,68
4-0	1,5	0,15	0,199	0,95
3-0	2	0,20	0,249	1,77
2-0	3	0,30	0,339	2,68
0	3,5	0,35	0,399	3,90
1	4	0,40	0,499	5,08
2	5	0,50	0,599	6,35
3 e 4	6	0,60	0,699	7,29
5	7	0,70	0,799	-

\* A resistência à tração do nº cirúrgico é medida pela resistência direta.

**Resistência à tração (V.6.1).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar em, no mínimo, 10 fios.

**Sutura de colágeno.** A resistência à tração determinada como a força mínima para cada fio individual testado, e calculada como a força média, deve estar de acordo com o especificado na Tabela 1. Se mais do que um fio estiver fora da especificação individual, repetir o teste com, no mínimo, 20 fios adicionais. Os requisitos do teste são cumpridos se nenhum dos fios adicionais estiver abaixo do limite individual e se a força média de todos os fios testados não estiver abaixo do valor estabelecido na Tabela 1.

**Sutura sintética.** A resistência à tração mínima para cada tamanho de sutura sintética, calculada como a força média, deve estar de acordo com o especificado na Tabela 2.

**Sutura encastoadada (V.6.3).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção do fluido. Sutura com agulha de fundo falso cumpre com os testes descritos no método geral.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Cor da solução (V.2.12).** Determinar somente para suturas coloridas. Pesar, no mínimo, 250 mg da amostra e transferir para frasco com tampa contendo 1,0 ml de água para cada 10 mg de amostra pesada. Tampar o frasco e deixar em repouso a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  por 24 horas. Resfriar até temperatura ambiente e decantar a água. Preparar solução padrão de cor, correspondente à cor da solução obtida com a sutura, pela combinação das soluções de referência, nas proporções indicadas na Tabela 3. Qualquer coloração presente não é mais intensa que a da solução padrão.

Tabela 3 – Mistura de soluções

Cor da sutura (cor extraível)	Partes de			
	Solução base de cloreto cobaltoso	Solução base de cloreto férrico	Solução base de sulfato cúprico	Água
Amarelo-marrom	0,2	1,2	-	8,6
Rosa-vermelho	1,0	-	-	9,0
Verde-azul	-	-	2,0	8,0
Violeta	1,6	-	8,4	-

**Compostos solúveis de cromo.** Pipetar 5 ml da solução amostra obtida em *Cor da solução* para tubo de ensaio. Para outro tubo pipetar 5 ml de solução padrão de dicromato de potássio contendo 2,83 mg por mililitro. Aos dois tubos adicionar 2 ml de difenilcarbazida SR e 2 ml de ácido sulfúrico M. Qualquer coloração que se desenvolva na solução amostra não é mais intensa que a da solução padrão. No máximo 0,0001% de cromo (1 ppm).

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar em estado seco ou em fluido, em recipientes capazes de manter a esterilidade até a sua abertura.

#### ROTULAGEM

O rótulo de cada recipiente de sutura deve indicar o tamanho, comprimento, tipo de sutura, tipo de agulha (se incluída), número de suturas (se múltiplas), número do lote e nome do fabricante ou distribuidor. Se agulhas removíveis forem usadas, indicar no rótulo. O tamanho da sutura é designado pelo tamanho métrico (número gauge). O rótulo da caixa também indica o endereço do fabricante, embalador ou distribuidor e a composição de quaisquer fluidos de embalagem usados.

## SUTURA CIRÚRGICA NÃO-ABSORVÍVEL

Sutura cirúrgica não-absorvível é um fio flexível de material adequadamente resistente à ação do tecido vivo de mamíferos. Pode apresentar-se em forma de monofilamento ou multifilamento. Se multifilar, os filamentos individuais podem ser combinados por rotação, torção, entrelaçamento ou quaisquer dessas combinações. A sutura pode ser estéril ou não.

Seu diâmetro e resistência à tração correspondem à designação de tamanho indicada no rótulo, dentro dos limites prescritos nesta monografia. Pode ser modificada com relação ao corpo ou textura, ou para reduzir a capilaridade e pode ser adequadamente alvejada. Pode ser impregnada ou tratada com um agente de cobertura, amaciador, corante ou antimicrobiano adequado.

As suturas cirúrgicas não-absorvíveis são classificadas em classe I, classe II e classe III.

A sutura de classe I é composta de fibras de monofilamento sintético ou de seda, torcidas ou entrelaçadas, onde a cobertura (se houver) não afeta significativamente a espessura (por exemplo, seda entrelaçada, poliéster ou nylon; nylon monofilamentar ou polipropileno).

A sutura de classe II é composta de fibras de algodão ou linho, ou fibras naturais com cobertura ou sintéticas, onde a cobertura afeta significativamente a espessura, mas não contribui significativamente para a força (por exemplo, suturas de seda virgem).

A sutura de classe III é composta de filamentos metálicos (monofilamentar ou multifilar).

### CARACTERÍSTICAS

**Comprimento.** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar o comprimento da sutura após deixar a mesma sobre uma superfície plana, sem tensão. O comprimento do fio é, no mínimo, 95,0% do comprimento declarado no rótulo.

**Diâmetro (V.6.2).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar o diâmetro de 10 fios. O diâmetro médio dos fios deve estar dentro das tolerâncias prescritas na Tabela 1, para o tamanho indicado no rótulo. No caso de sutura entrelaçada ou torcida, nenhum dos diâmetros observados é menor do que a média da faixa para o tamanho imediatamente inferior, ou é maior do que a média da faixa para o tamanho imediatamente superior.

**Resistência à tração (V.6.1).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção da embalagem. Determinar em, no mínimo, 10 fios. Calcular a média das determinações. A resistência à tração média não deve ser menor do que aquela indicada na tabela, para a classe e tamanho descrito no rótulo.

**Sutura encastoadá (V.6.3).** Se a sutura for embalada em um fluido, realizar o teste dentro de 2 minutos após remoção do fluido. Sutura com agulha de fundo falso cumpre com os testes descritos no método geral.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Cor da solução (V.2.12).** Determinar somente para suturas coloridas. Proceder conforme descrito no teste *Cor da solução* na monografia de *Sutura cirúrgica absorvível*, mas ao invés de deixar a solução em repouso a  $37 \pm 0,5$  °C por 24 horas, cobrir o frasco com funil de colo curto, aquecer à ebulição por 15 minutos, resfriar e repor o volume perdido, adicionando água, se necessário.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar a sutura estéril seca ou em fluido, em frascos (embalagem) adequados para a manutenção da esterilidade até que o frasco seja aberto. Uma quantidade destes frascos pode ser embalada em caixa.

Tabela I

Nº Cirúrgico (comercial)	Nº Cirúrgico Sistema Métrico	Diâmetro (mm)		Limites para resistência média ao nó (exceto quando especificado de outra maneira)**		
		Limites para a média		Resistência à tração*		
		Mínimo	Máximo	Classe I Mínimo	Classe II Mínimo	Classe III Mínimo
12-0	0,01	0,001	0,009	0,001**	-	0,002**
11-0	0,1	0,010	0,019	0,006**	0,005**	0,02**
10-0	0,2	0,020	0,029	0,019**	0,014**	0,06**
9-0	0,3	0,030	0,039	0,043**	0,029**	0,07**
8-0	0,4	0,040	0,049	0,06	0,04	0,11
7-0	0,5	0,050	0,069	0,11	0,06	0,16
6-0	0,7	0,070	0,099	0,20	0,11	0,27
5-0	1	0,100	0,149	0,40	0,23	0,54
4-0	1,5	0,15	0,199	0,60	0,46	0,82
3-0	2	0,20	0,249	0,96	0,66	1,36
2-0	3	0,30	0,339	1,44	1,02	1,80
0	3,5	0,35	0,399	2,16	1,45	3,40**
1	4	0,40	0,499	2,72	1,81	4,76**
2	5	0,50	0,599	3,52	2,54	5,90**
3 e 4	6	0,60	0,699	4,88	3,68	9,11**
5	7	0,70	0,799	6,16	-	11,4**
6	8	0,80	0,899	7,28	-	13,6**
7	9	0,90	0,999	9,04	-	15,9**
8	10	1,00	1,099	-	-	18,2**
9	11	1,100	1,199	-	-	20,5**
10	12	1,200	1,299	-	-	22,8**
12-0	0,01	0,001	0,009	0,001**	-	0,002**

\* Os limites de resistência à tração com nó descritos na tabela aplicam-se a suturas cirúrgicas não-absorvíveis estéreis. Para suturas não-estéreis de Classe I e Classe II, os limites são 25 % superiores.

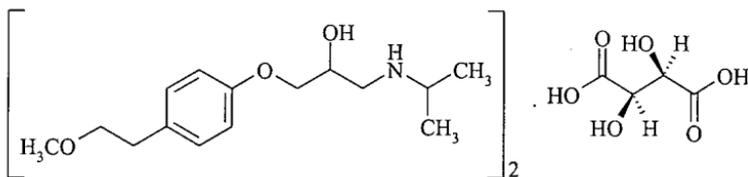
\*\* A resistência à tração de tamanhos menores que 8-0 (0,4 no sistema métrico) é medida por resistência direta. A resistência à tração de tamanhos maiores que 2-0 (3 no sistema métrico) de sutura cirúrgica não absorvível monofilamentar classe III (metálica) é medida por resistência direta. Sutura de prata cumpre os valores de resistência à tração de suturas Classe I, mas é testada da mesma maneira que as suturas de Classe III.

## ROTULAGEM

O rótulo de cada frasco individual (ou embalagem) de sutura deve indicar o tipo de material do qual a sutura foi feita, o tamanho, conformação, comprimento da sutura, se é estéril ou não, tipo de agulha (se incluída), número de suturas (se múltipla),

número do lote e nome do fabricante ou distribuidor. Se agulhas removíveis foram utilizadas, deve haver indicação no rótulo. O tamanho da sutura é designado pelo tamanho métrico (número gauge). O rótulo da caixa deve indicar também o endereço do fabricante, empacotador ou distribuidor e a composição de quaisquer fluidos de embalagem utilizados.

## TARTARATO DE METOPROLOL

*Metoprololi tartras* $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ 

684,82

0836.03-6

L-Tartarato 1-[4-(2-metoxietil)fenoxi]-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino, branco, ou cristais incolores, inodoro.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, solúvel em clorofórmio e em diclorometano, pouco solúvel em acetona, insolúvel em éter etílico

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): de 121 °C a 124 °C.

*Poder rotatório específico* (V.2.8): +7° a +10°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/V) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra finamente pulverizada, 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 tartarato de metoprolol pa-

drão, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos no estado sólido apresentarem diferenças, registrar espectros adicionais com placas preparadas depositando 25 µl de solução de tartarato de metoprolol a 10% (p/V) em diclorometano em placas de brometo de potássio, evaporando o solvente em seguida. Examinar imediatamente.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel  $HF_{254}$ , como suporte, e mistura de ácido perclórico, metanol e água (0,5:50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 15 mg da amostra em 2 ml de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 15 mg de tartarato de metoprolol padrão em 2 ml de metanol.

*Solução (3)*: dissolver 15 mg de cloridrato de oxprenolol padrão e 15 mg de tartarato de metoprolol padrão em 2 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma em câmara não saturada. 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, intensidade e dimensões àquela obtida com a

*solução (2)*. O ensaio só é válido se o cromatograma obtido com a *solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

C. Responde às reações do íon tartarato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,5 g em água isenta de dióxido de carbono e completar a 25 ml com o mesmo solvente. A solução é límpida.

**pH (V.2.19).** 6,0 a 7,0. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de metanol e acetato de etila (20:80), como fase móvel. Saturar a fase móvel com amônia por pelo menos uma hora antes do uso. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 0,5 g da amostra em 2 ml de metanol e completar para 10 ml com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: diluir 5 ml da *solução (1)* para 50 ml com metanol. Transferir 5 ml desta solução e diluir para 100 ml com metanol.

*Solução (3)*: diluir 4 ml da *solução (2)* para 10 ml com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar durante, no mínimo, 3 horas. Expor a placa aos vapores de iodo durante, pelo menos, 15 horas. 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 só uma pode ser mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)* (0,2%). Descartar as manchas existentes no ponto de aplicação.

**Metais pesados (V.3.2.3 – Método I).** Dissolver 2 g da amostra em 20 ml de água e transferir para tubo de Nessler de 50 ml. Completar o volume para 25 ml com água, e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados* a partir de “Ajustar o pH entre 3,0 e 4,0...”. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (V.2.9).** Determinar em 2 g da amostra, sob pressão reduzida, a 60 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (V.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 30 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 34,241 mg de  $(C_{15}H_{25}NO_2)_2 \cdot C_4H_6O_6$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo (grupo dos betabloqueadores).

## 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 do 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 clorofórmico obtido através de sulfato de sódio anidro previamente umedecido com clorofórmio. Evaporar o clorofórmio até secura, congelar o resíduo a  $-18^\circ\text{C}$  por 30 minutos e deixar atingir a temperatura ambiente. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 tartarato de metoprolol padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 500 ml. Adicionar água e agitar. Completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar parte desta solução em papel de filtro quantitativo de porosidade  $1\ \mu\text{m}$ . O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) do filtrado exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução de tartarato de metoprolol padrão a 0,01% (p/V) em água.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

*Meio de dissolução:* dissolver 2 g de cloreto de sódio em 50 ml de água, adicionar 7 ml de ácido clorídrico e completar para 1 000 ml com água; 900 ml

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 275 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente 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 padrão na concentração de 0,01% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  se dissolves em 30 minutos.

### DOSEAMENTO

Pesar 20 comprimidos, pulverizar e transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 200 ml. Adicionar 150 ml de etanol absoluto, misturar e deixar em banho de ultra-som 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 na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm (V.2.14-3), 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.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TECIDO DE GAZE HIDRÓFILA PURIFICADA

Tecido 100% algodão, plano, de baixa densidade de fios por centímetro, ligamento tafetá (tela), alvejado (isento de amido, dextrina, corantes corretivos, azulados ópticos, álcalis e ácidos), inodoro e insípido.

Gaze hidrófila purificada é um tecido branco de várias contagens de fios e pesos. Pode ser fornecida em vários comprimentos e larguras. A tabela seguinte designa, para cada tipo comercial, o número de fios e a gramatura.

**Tipos comerciais de gaze**

Tipo de gaze	Número mínimo de fios de urdume por 10 cm	Número mínimo de fios de trama por 10 cm	Número mínimo de fios por 100 cm <sup>2</sup> de área	Gramatura (g/m <sup>2</sup> )	Varição em porcentagem (%)
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 orelhas. 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 encontrar-se dentro do intervalo de variação da tabela de tipos comerciais de gaze.

**Comprimento.** Desdobrar ou desenrolar a amostra, estender sem esticar e medir o comprimento ao longo da linha central, utilizando régua graduada. 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 está dentro de 1,6 mm da largura declarada.

**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 aritmética 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 *Descrição*.

**Poder absorvente.** Encher com água à temperatura aproximada de 20 °C 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 bécquer de 1 000 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 1 000 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. No máximo 0,25%.

*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. No máximo 0,075%.

**Acidez ou alcalinidade.** Cortar uma amostra de 10 g de tecido com tolerância de  $\pm 0,1$  g. Ferver, moderadamente, 250 ml de água purificada em um bécquer. Imergir a amostra, cobrir o bécquer com placa de Petri ou vidro de relógio e ferver por mais 5 minutos. Mantendo o bécquer e o conteúdo cobertos, esfriar até a temperatura ambiente. Remover a amostra com pinça ou tenaz e espremer todo o excesso de líquido no bécquer. Determinar o pH do extrato aquoso potenciométricamente (V.2.19). O valor 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 tecí-

do, após 30 segundos, permanece amarelada. Alteração para tons esverdeados indica resíduos de dextrina, coloração azul ou violeta indica a presença de amido.

**Resíduo por incineração (V.2.10).** Pesas, 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. No máximo 0,2%.

**Substâncias gordurosas.** Pesas, exatamente, cerca de 10 g da amostra e adaptá-la ao extrator Soxhlet. Pesas 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 esfriar o conjunto, de modo que fiquem no balão alguns mililitros de éter. 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. No máximo 0,7%.

**Corantes corretivos.** Transferir 10 g da amostra para percolador. Proceder lentamente à extração com álcool etílico até a obtenção de 50 ml de extrato alcoólico. O percolado, 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 (V.5.1.1).** Gaze declarada estéril cumpre o teste.

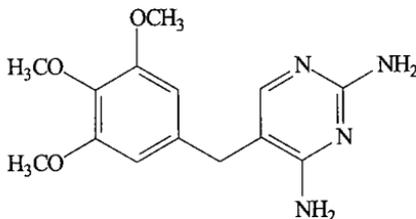
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados. Gaze declarada estéril é embalada de modo a manter a esterilidade até que seja aberta para o uso.

#### ROTULAGEM

A contagem de fios, o comprimento, a largura e o número de unidades são definidos na embalagem. A designação "não estéril" aparece de forma destacada. Quando o produto for estéril, a designação "estéril" deve constar na embalagem. A rotulagem de gaze estéril deve indicar que o produto pode não ser estéril se a embalagem apresentar sinais de violação.

## TRIMETOPRIMA

*Trimethoprimum* $C_{14}H_{18}N_4O_3$ 

290,30

1251.01-5

5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinodiamina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , em relação à substância dessecada.

máximo de absorção a aproximadamente 287 nm. A leitura de absorvância nesse máximo está compreendida entre 0,48 e 0,50.

## DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó cristalino branco ou branco amarelado. Praticamente inodoro.

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).

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol e acetona, ligeiramente solúvel em clorofórmio e metanol, praticamente insolúvel em éter etílico e tetracloreto de carbono.

## ENSAIOS DE PUREZA

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (V.2.2): 199 °C a 203 °C.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como 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.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 trimetoprima padrão, preparado de maneira idêntica.

*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.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,002% (p/V) preparada em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe

*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 padrão 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, preparada extemporaneamente, de 1,9 g de cloreto férrico em 20 ml de água e 0,5 g de ferrocianeto 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%.

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra e transferir para erlenmeyer de 100 ml. Adicionar 60 ml de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,030 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 TERAPÉUTICA

Antibacteriano.

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS  
NA PARTE I**

## V.5.2.6.1. ENSAIO BIOLÓGICO DE HEPARINA PELO MÉTODO DA INIBIÇÃO DA COAGULAÇÃO DO PLASMA OVINO (ICPO)

Determina-se a potência da heparina comparando a concentração necessária para inibir a coagulação do plasma ovino citratado, recalcificado, com a da preparação padrão de heparina necessária para produzir o mesmo efeito por método de ensaio adequado.

### *Preparação padrão*

Empregar o quinto padrão internacional de heparina não fracionada, estabelecido em 1998, que consiste da substância ativa purificada, isolada da mucosa intestinal suína, liofilizado (disponível em ampolas contendo 2 031 unidades). Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

### *Solução padrão*

Reconstituir o conteúdo da ampola do padrão internacional com 1 ml de água e misturar levemente até dissolução completa. A concentração dessa solução será de 2 031 UI/ml. A partir da solução reconstituída, preparar diluições de modo a obter solução com concentração conhecida de, no mínimo, 20 UI/ml. Conservar a -20 °C.

### *Solução amostra*

Dissolver a amostra em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência presumida idêntica à da solução padrão.

### *Plasma ovino*

Selecionar, pelo menos, 5 ovinos sadios que atendam as condições sanitárias, excluindo-se fêmeas prenhes. Coletar o sangue do animal vivo usando cânula ou sistema apropriado. Em recipientes plásticos, coletar o sangue ovino na proporção de 19 ml para 1 ml de citrato de sódio a 8% (p/V), homogeneizando suavemente, com movimentos circulares. Após a coleta, conservar os frascos entre 10 °C e 15 °C. Proceder à centrifugação do lote de sangue a 500 g por 15 a 20 minutos, no período máximo de 6 horas. Reunir o plasma, homogeneizar e distribuir em alíquotas de, aproximadamente, 50 ml em recipientes adequados com tampa. Congelar imediatamente e

armazenar a -20 °C. Evitar o descongelamento parcial antes da utilização.

Para o ensaio, descongelar a alíquota em banho termostatizado à temperatura não superior a 37 °C, homogeneizar suavemente e, se necessário, filtrar. Após descongelamento, conservar entre 10 °C e 20 °C e usar imediatamente.

O plasma é considerado adequado para o ensaio, se o tempo de coagulação determinado no teste do plasma for inferior a 5 minutos.

### *Teste do plasma*

Transferir para tubo de ensaio 1 ml do plasma e adicionar 0,2 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V). Tampar. Homogeneizar três vezes por inversão leve do tubo. Colocar em banho termostatizado a 37 °C. Considerar o plasma adequado se houver a formação de coágulo sólido em até 5 minutos.

### *Teste preliminar*

Preparar séries de tubos com as concentrações das soluções em progressão geométrica, conforme descrito em *Procedimento*, de modo que a diferença entre os volumes da solução diluída do padrão ou da amostra em cada tubo, seja de 6,25% (p/V). Determinar a concentração mínima aproximada de heparina que, presente em 0,80 ml de cloreto de sódio a 0,9% (p/V), inibe a coagulação de 1 ml de plasma na presença de 0,2 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V), após 1 hora em banho termostatizado a 37 °C. Esta concentração, usualmente, está entre 1 e 3 unidades internacionais. Para o ensaio, preparar as soluções diluídas do padrão e da amostra com a concentração determinada no teste preliminar.

### *Procedimento*

Usar dez tubos de ensaio de 13 mm x 100 mmmeticulosamente limpos. Transferir volumes decrescentes da solução diluída do padrão de modo que a dose maior não exceda 0,80 ml e que correspondam a séries geométricas, nas quais cada seqüência seja aproximadamente 2,5% menor do que o anterior. Pipetar para cada tubo, cloreto de sódio 0,9% (p/V) suficiente para completar 0,80 ml. Adicionar 1 ml de plasma em todos

ENSAIO BIOLÓGICO DE HEPARINA PELO MÉTODO DA INIBIÇÃO  
DA COAGULAÇÃO DO PLASMA OVINO (ICPO)

---

os tubos. Homogeneizar por leve agitação. A seguir, adicionar 0,20 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V) e anotar o tempo. Tampar cada tubo e homogeneizar, invertendo três vezes de tal maneira que toda a superfície interna seja umedecida. Colocar em banho termostático a 37 °C. Paralelamente, efetuar o procedimento similar usando a solução amostra de heparina. Completar todo o processo de preparação e mistura nos tubos da solução padrão e amostra no período de 20 minutos após a adição do plasma. Uma hora, exatamente marcada, após a adição do cloreto de cálcio a 1% (p/V) determinar, por observação, a

extensão do coágulo em cada tubo, identificando três graus (0,25, 0,50, 0,75) entre o zero (0,00) e a coagulação total (1,00). Se a série não apresentar dois tubos com graduação acima de 0,50 e dois tubos abaixo de 0,50, repetir o ensaio usando soluções do padrão e da amostra com concentração modificada. Realizar, no mínimo, 2 ensaios independentes, para cumprir a análise estatística.

A partir dos resultados, calcular a potência da substância que está sendo examinada e seus limites de confiança, pelo método estatístico descrito na seção VI.6.

## V.5.2.6.2. ENSAIO BIOLÓGICO DE HEPARINA PELO MÉTODO DO TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TPPA)

A atividade anticoagulante da heparina é determinada *in vitro*, comparando sua capacidade de retardar a coagulação do plasma ovino citratado e recalificado em relação à preparação padrão de heparina.

### *Preparação padrão*

Empregar o quinto padrão internacional de heparina não fracionada, estabelecido em 1998, que consiste da substância ativa purificada, isolada da mucosa intestinal suína, liofilizado (disponível em ampolas contendo 2 031 unidades). Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

### *Solução padrão*

Reconstituir o conteúdo da ampola do quinto padrão internacional de heparina não fracionada com 1 ml de água e misturar levemente para dissolução completa. A concentração dessa solução será de 2 031 UI/ml. A partir da solução reconstituída, preparar diluições de modo a obter solução de concentração conhecida de, no mínimo, 20 UI/ml. Conservar a -20 °C.

Diluir a solução padrão de heparina em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter a solução com a concentração de 2 UI/ml.

### *Solução amostra*

Dissolver a amostra em cloreto de sódio a 0,9% (p/V) de modo a obter solução com a concentração presumida de 2 UI/ml.

### *Leitura da resposta*

Realizar o ensaio usando equipamento adequado ou determinar o início da coagulação selecionando um dos seguintes métodos:

- inspeção visual com iluminação indireta, preferencialmente contra fundo preto;
- registro espectrofotométrico da absorvância no comprimento de onda aproximado de 600 nm;
- deteção visual da alteração de fluidez por inclinação manual dos tubos;
- registro mecânico da alteração de fluidez após agitação, evitando influenciar as etapas iniciais de coagulação.

### *Preparação das diluições*

Realizar teste preliminar e preparar, separadamente, séries de diluições em progressão geométrica da solução padrão e da amostra a ser analisada. O tempo de coagulação obtido com a menor concentração deve ser 1,5 vezes superior ao branco recalificado e o da maior concentração fornecer curva dose-resposta com inclinação significativa. Inicialmente, podem ser testadas doses entre 0,20 e 2 UI/ml.

### *Suspensão de caolim*

Preparar solução de caolim a 0,4% (p/V) em cloreto de sódio a 0,9% (p/V). Conservar a +4 °C.

### *Solução de cloreto de cálcio 25 mM*

Preparar solução de cloreto de cálcio bicitrato a 0,37% (p/V) em água. Conservar a +4 °C.

### *Reagente cefalina*

Reconstituir o conteúdo do frasco, conforme recomendação do fabricante. O diluente deve conter agente anti-oxidante adequado, como hidroxianizol butilado na concentração de 0,002% (p/V).

### *Mistura do reagente cefalina e caolim*

Preparar no momento do uso misturando volumes iguais do reagente cefalina e suspensão de caolim.

### *Solução anticoagulante*

Dissolver 87 g de citrato de sódio e 40 mg de aptonina em 1 000 ml de água.

### *Plasma ovino*

Selecionar pelo menos 5 ovinos sadios mantidos em condições sanitárias adequadas, excluindo-se fêmeas prenhes. Coletar o sangue de animal vivo em recipientes plásticos, usando cânula ou sistema apropriado. Coletar o sangue na proporção de 19 ml para 1 ml de solução anticoagulante, homogeneizar suavemente com movimentos circulares. Após a

coleta, conservar os frascos entre 10 °C e 15 °C. Proceder à centrifugação do lote de sangue entre 1 000 a 2 000 g por 20 a 30 minutos entre 10 °C a 15 °C, no período máximo de 4 horas após a coleta. Separar o plasma e centrifugar novamente a 5 000 g por 30 minutos. Evitar filtração. Reunir o plasma, homogeneizar e distribuir em alíquotas de, aproximadamente, 10 ml a 30 ml em recipientes adequados com tampa. Congelar imediatamente e armazenar a -20 °C.

O plasma ovino é considerado adequado para o ensaio de heparina, se sob as condições do ensaio, fornecer tempo de coagulação apropriado e a curva dose-resposta apresentar inclinação significativa. Para o uso, descongelar a alíquota em banho termostático a 37 °C, homogeneizar suavemente. Após descongelamento conservar entre 10 °C e 20 °C e usar imediatamente. Se necessário, centrifugar, porém evitar a filtração.

#### *Procedimento*

Os volumes descritos são exemplos e podem ser adaptados de acordo com o equipamento, desde que sejam mantidas as relações entre os volumes.

Identificar os tubos de polietileno em duplicata, como P1, P2 e P3 para as diluições da solução padrão e A1, A2, A3 para as diluições da solução amostra. Colocar os tubos em banho-de-gelo. Transferir para cada tubo 1 ml de plasma ovino descongelado

e 1 ml das diluições da solução padrão e amostra, respectivamente. Homogeneizar evitando a formação de bolhas. Proceder na seqüência P1, P2, P3, A1, A2, A3, e transferir para banho termostático a 37 °C durante, aproximadamente, 15 minutos. Após esse período adicionar a cada tubo 1 ml da mistura do reagente cefalina e caolim, de modo que o tempo de recalcificação obtido com o branco, não exceda 60 segundos. Exatamente 2 minutos após, adicionar 1 ml da solução de cloreto de cálcio 0,37% (p/V) e registrar como tempo de coagulação em segundos, o intervalo entre esta adição e o início da coagulação.

Determinar o tempo de recalcificação do branco, no início e no final do ensaio, usando 1 ml da solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) em substituição às soluções padrão e amostra. Os valores não podem diferir significativamente.

Transformar em logaritmos as médias das duplicatas dos tempos de coagulação. Repetir o ensaio usando novas soluções padrão e amostra, outra alíquota de plasma ovino descongelado e proceder à incubação na ordem A1, A2, A3, P1, P2 e P3. Realizar no mínimo, três ensaios independentes.

Calcular a potência da amostra sob teste combinando os resultados dos ensaios por métodos estatísticos adequados. Quando a variância da diferença entre ensaios for significativa para  $P = 0,01$ , a combinação das estimativas de potência pode ser obtida calculando as médias não-ponderadas das potências estimadas.

## V.6. MÉTODOS FÍSICOS APLICADOS A MATERIAIS CIRÚRGICOS E HOSPITALARES

### V.6.1. RESISTÊNCIA À TRAÇÃO

Os equipamentos utilizados nas medidas de resistência à tração podem ser calibrados nas unidades inglesas de medida.

#### SUTURAS CIRÚRGICAS

Determinar a resistência à tração das suturas, acondicionadas em líquido ou secas, imediatamente após a remoção do material de acondicionamento.

Exceto quando a resistência à tração direta (sem nó requerido) é indicada na monografia, associe ao teste da sutura um nó cirúrgico com uma volta da sutura em torno de um tubo de borracha flexível de 6,5 mm de diâmetro interno e 1,6 mm de espessura. O nó cirúrgico é um nó duplo no qual a ponta livre é primeiro passada duas vezes, em vez de uma, dentro do círculo, e puxada firmemente; então passada uma vez em um segundo círculo e as pontas são tensionadas de maneira que o nó simples fique sobreposto ao nó composto.

Inicie o primeiro nó colocando a ponta que se encontra à esquerda sobre a ponta que se encontra à direita, exercendo tensão suficiente para prender o nó seguramente. Quando a amostra requerer a utilização do nó, coloque a amostra no dispositivo de teste com o nó aproximadamente na metade da distância entre as garras. Prenda uma das pontas da sutura na garra, na mesma ponta da carga de equipamento, passando a outra ponta através da garra oposta, com tensão suficiente para que a amostra fique esticada, fechando a segunda garra em seguida. Efetue a quantidade de testes de resistência a tração requerida na monografia específica da amostra.

Se a ruptura ocorrer fora da faixa de 80% da parte central do comprimento da amostra, descarte a leitura obtida. Se o comprimento descrito na embalagem da amostra exceder a 7 metros, tome 2 metros de cada uma das 5 amostras selecionadas aleatoriamente do lote, rejeitando os primeiros 30 cm, e efetuando pelo menos duas rupturas em cada amostra, com aproximadamente 60 cm a 100 cm uma da outra.

#### *Aparelhagem*

Consiste em equipamento provido de motor que utilize o princípio da taxa de carga constante sobre a

amostra e garras adequadas para segurar a amostra firmemente. Utilizar o Equipamento de Plano Inclinado. Utilizar um trilho o qual tenha peso tal que, no momento em que ocorre a ruptura, a posição da caneta registradora esteja entre 20% e 80% da capacidade de registro da carta. O atrito no trilho deve ser baixo o suficiente para permitir que a caneta registradora deslize, quando não houver amostra fixa às garras, da linha de zero da carta a um ponto que não exceda 2,5% da capacidade de registro da carta.

Para suturas cirúrgicas de tamanhos intermediários e maiores, a garra utilizada para fixar a amostra deve ser do tipo cilíndrica, com superfície prendedora plana. O cilindro da garra possui diâmetro de 19 mm e a superfície plana prendedora não é menor que 25 mm de comprimento. O comprimento da amostra, quando inserida nas garras é de pelo menos 127 mm de uma ponta à outra. A velocidade de inclinação do plano do equipamento é tal que a inclinação total de 30°, em relação ao plano horizontal, seja alcançada em  $20 \pm 1$  segundos a partir do início do teste.

Para suturas cirúrgicas de tamanhos pequenos, a garra utilizada para fixar a amostra deve ter superfície prendedora plana de não menos que 13 mm de comprimento. O comprimento da amostra, quando inserida na garra, é de pelo menos 127 mm de uma garra à outra ou 35 mm menor que o comprimento descrito na embalagem, prevalece aquele que for menor. No caso do comprimento descrito na embalagem ser menor que 47 mm, use a distância de uma garra à outra de 12 mm. A velocidade de inclinação do plano do equipamento é tal que a inclinação total de 30°, em relação ao plano horizontal, seja alcançada em  $60 \pm 5$  segundos a partir do início do teste.

#### MATERIAIS TÊXTEIS E FILMES

##### *Aparelhagem*

Para materiais têxteis, incluindo fita adesiva, consiste em equipamento com velocidade constante do tipo com pêndulo com as seguintes descrições gerais.

As garras para prender a amostra são lisas, planas; mandíbulas paralelas com não menos que 25 mm de comprimento no plano paralelo à direção de apli-

cação da carga. Se a largura da amostra sendo testada não exceder 19 mm, as mandíbulas da garra devem ser de pelo menos 25 mm de largura. Se a largura da amostra estiver entre 19 mm e 44 mm, a largura das mandíbulas da garra deve ser de pelo menos 50 mm. Se a largura da amostra exceder 44 mm, cortar a amostra de modo que sua largura seja de 25 mm e utilizar garras com mandíbulas de pelo menos 50 mm

de largura. Arredondar todas as bordas que podem exercer ação cortante na amostra a um raio de 0,4 mm. No início do teste, as garras devem estar separadas 76,2 mm uma da outra. A velocidade de afastamento das garras deve ser de  $30,5 \pm 1,3$  cm por minuto. O equipamento possui capacidade tal que, no momento da ruptura, o desvio do pêndulo em relação ao plano vertical esteja entre  $9^\circ$  e  $45^\circ$ .

## V.6.2. DIÂMETRO DE SUTURAS

### *Aparelhagem*

Consiste em equipamento do tipo peso morto, mecânico ou eletrônico, equipado com um mostrador de leitura direta, ou saída de leitura impressa. A resolução de escala é de pelo menos 0,002 mm. A base do medidor é de aproximadamente 50 mm de diâmetro, e o apalpador (sapata) possui  $12,70 \pm 0,02$  mm de diâmetro. O apalpador e as partes móveis conectadas a ele devem aplicar uma carga total de  $210 \pm 3$  g à amostra. O apalpador e a base do equipamento devem estar planos, dentro da faixa de 0 mm a 0,005 mm, assim como o paralelismo entre as duas partes deve estar dentro desta mesma faixa. Para medir o diâmetro de suturas menores que 0,4 (sistema métrico) ou 9-0 (sistema comercial), remover o peso adicional do apalpador, de forma que o peso total sobre a amostra não exceda 60 gramas.

### *Sutura cirúrgica de colágeno absorvível*

Determinar o diâmetro da amostra imediatamente após a remoção do material de acondicionamento, tomando o cuidado de não alongar a amostra. Posicionar a amostra no centro da base do medidor e abaixar, suavemente, o apalpador, até que todo o peso deste esteja sobre a amostra. Medir o diâmetro de cada filamento em três pontos diferentes, correspondendo a cerca de 25%, 50% e 75% do seu comprimento.

### *Sutura cirúrgica sintética absorvível e sutura cirúrgica não-absorvível*

Determinar o diâmetro da amostra, acondicionada em fluido ou seca, imediatamente após a remoção do material de acondicionamento, sem proceder a nenhum tratamento prévio. Posicionar a amostra no centro da base do medidor e abaixar, suavemente, o apalpador, até que todo o peso deste esteja sobre a amostra. Medir o diâmetro da amostra em três pontos diferentes, correspondendo a cerca de 25%, 50% e 75% do seu comprimento.

No caso de suturas trançadas de números cirúrgicos maiores que 2 (sistema métrico) ou 3-0 sistema comercial), realizar duas medidas em cada um dos três pontos determinados anteriormente, em posições que formem ângulos retos entre si. Considerar a média das leituras obtidas como sendo o valor medido naquele ponto.

Em medições de suturas multifilamentares, prender uma ponta da amostra em um grampo fixo, passando-a pelo centro da base do medidor. Mantendo a amostra fixa na base, aplicar uma tensão passando a extremidade livre da amostra em torno de uma roldana e prendendo a ponta livre em um peso de aproximadamente metade do limite de resistência à tração com nó para as suturas não-esterilizadas Classe I de acordo com o seu número cirúrgico, tomando o cuidado para não destrançar a sutura, caso esta seja trançada. Medir o diâmetro nos pontos determinados e calcular a média como mencionado anteriormente.

### V.6.3. TESTE PARA SUTURAS ENCASTOADAS

Suturas cirúrgicas absorvíveis (colagenosas) e suturas cirúrgicas não absorvíveis pertencem às categorias de *encastamento padrão de agulha* ou *encastamento com agulha removível*. *Encastamento padrão de agulha* são aquelas cujas agulhas são firmemente presas ao fio e sem intenção de serem separadas. *Encastamento com agulha removível* é a categoria na qual a agulha deve ser deliberadamente separada da sutura por meio de rápida tração. Ambos os tipos de encastamento são testados em equipamentos como aqueles descritos em *Resistência à tração* (V.6.1).

#### Procedimento

Fixar cada uma de 5 amostras no tensilômetro de maneira que a agulha fique presa com toda a parte

encastada exposta e alinhada com a direção que irá se aplicar a força pelo prendedor móvel. Medir a força requerida para desencastar a sutura da agulha. No caso de *encastamento padrão de agulha*, a sutura poderá quebrar sem desencastar a agulha.

#### Encastamento padrão de agulha

A média das cinco determinações e os valores individuais para cada replicata não devem estar abaixo do limite mínimo estabelecido na Tabela 1, de acordo com o tipo de sutura analisado e seu número cirúrgico. Se não mais do que 1 dos valores individuais estiver fora dos limites prescritos, repetir o teste com 10 suturas adicionais. As especificações do teste são cumpridas se nenhum dos 10 valores adicionais estiver fora do limite individual especificado.

Tabela 1. Encastamento padrão de agulha para suturas absorvíveis e não-absorvíveis

Sutura absorvível (colagenosa)		Sutura não- absorvível e absorvível sintética		Limites de resistência ao encastamento (Kgf)	
Nº cirúrgico no Sistema Métrico	Nº cirúrgico no Sistema Métrico	Nº cirúrgico (comercial)	Média mínima	Mínimo individual	
-	0,1	11-0	0,007	0,005	
-	0,2	10-0	0,014	0,010	
0,4	0,3	9-0	0,021	0,015	
0,5	0,4	8-0	0,050	0,025	
0,7	0,5	7-0	0,080	0,040	
1	0,7	6-0	0,17	0,08	
1,5	1	5-0	0,23	0,11	
2	1,5	4-0	0,45	0,23	
3	2	3-0	0,68	0,34	
3,5	3	2-0	1,10	0,45	
4	3,5	0	1,50	0,45	
5	4	1	1,80	0,60	
6 e maiores	5 e maiores	2 e maiores	1,80	0,70	

*Encastamento com agulha removível*

Os valores individuais para cada uma das cinco replicatas não devem estar abaixo do limite mínimo estabelecido na Tabela 2, de acordo com o tipo de sutura analisa-

do e seu número cirúrgico. Se não mais do que 1 dos valores individuais estiver fora dos limites prescritos, repetir o teste com 10 suturas adicionais. As especificações do teste são cumpridas se nenhum dos 10 valores adicionais estiver fora do limite individual especificado.

**Tabela 2. Encastamento com agulhas removíveis para suturas absorvíveis e não-absorvíveis**

<i>Sutura absorvível (colagenosa)</i>	<i>Sutura não- absorvível e absorvível sintética</i>	<i>Nº cirúrgico</i>	<i>Limites de encastamento (Kgf)</i>	<i>Limites de encastamento (Kgf)</i>
<i>Nº cirúrgico no Sistema Métrico</i>	<i>Nº cirúrgico no Sistema Métrico</i>	<i>Nº cirúrgico (comercial)</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
1,5	1	5-0	0,028	1,59
2	1,5	4-0	0,028	1,59
3	2	3-0	0,028	1,59
3,5	3	2-0	0,028	1,59
4	3,5	0	0,028	1,59
5	4	1	0,028	1,59
6	5	2	0,028	1,59

## V.6.4. DETERMINAÇÃO DE ABSORÇÃO

Para a realização dos testes de *Determinação de absorção*, remover o algodão da sua embalagem original e condicioná-lo por, no mínimo, 4 horas, em atmosfera padrão de  $65 \pm 2\%$  de umidade relativa a  $21 \pm 1,1$  °C.

### *Procedimento*

Utilizar cesto, que pese no máximo 3 g, constituído de arame de cobre de aproximadamente 0,4 mm de diâmetro, na forma de um cilindro de aproximadamente 5 cm de diâmetro e 8 cm de profundidade, com espaços de cerca de 2 cm entre os arames. Transferir porções de algodão hidrófilo de, exatamente, cerca

de  $1 \pm 0,05$  g, de cinco diferentes partes do pacote, através de puxões e não de cortes da amostra. Colocar as porções combinadas no cesto e pesar. Segurar o cesto pela lateral aproximadamente a 12 mm acima da superfície da água a  $25 \pm 1$  °C e deixar cair na mesma. Determinar, de preferência pelo uso de um cronómetro, o tempo em segundos requerido para submersão completa.

Remover o cesto da água, deixá-lo drenar por 10 segundos na mesma posição horizontal, então colocá-lo imediatamente num recipiente tarado e coberto e pesar. Calcular a massa de água absorvida a partir da massa do cesto de teste e da massa do algodão hidrófilo.

## V.6.5. DETERMINAÇÃO DO COMPRIMENTO DA FIBRA

Para a realização dos testes de *Determinação do comprimento da fibra*, remover o algodão da sua embalagem original e condicioná-lo por, no mínimo, 4 horas, em atmosfera padrão de  $65 \pm 2\%$  de umidade relativa a  $21 \pm 1,1$  °C.

Este procedimento aplica-se ao aparelho separador dúplex de fibra de algodão Suter-Webb. Com alterações no procedimento, pode ser aplicado a dois separadores Baer arranjados um atrás do outro ou aplicado a um Johanssen ou outro aparelho semelhante.

### *Aparelhagem*

O separador consiste em dois bancos de pentes rigidamente montados lado a lado sobre uma base comum. Cada banco de pentes consiste em pelo menos 12 pentes individuais espaçados por 3,2 mm, um atrás do outro e montados de modo encaixado para que, à medida que eles sejam aproximados durante o processo de fracionamento e não mais necessários, eles possam ser soltos para caírem abaixo do plano de trabalho. Cada pente tem uma série simples de dentes precisamente alinhados e bem pontiagudos, de 12 mm de comprimento, consistindo em agulhas de 0,38 mm de diâmetro. Os dentes são espaçados de 62 mm a 25 mm numa extensão de aproximadamente 50 mm.

Os acessórios consistem em fórceps separador de fibras, grade depressora de fibras, prato plano depressor de fibras e pratos cobertos por veludo. O fórceps separador consiste em duas peças de latão, de 75 mm de comprimento, aproximadamente, engonçado de um lado e levemente curvado, apresentando, assim, um formato de bico para pegar as fibras que estejam fora e próximas às superfícies dos pentes. Usualmente, uma das extremidades apanhadoras tem um estofamento de couro ou outro material fibroso. A extremidade apanhadora tem aproximadamente 19 mm de largura.

A grade depressora de fibras consiste em séries de hastes de metal espaçadas por 3,2 mm, de modo que elas possam ser colocadas entre os pentes para pressionar as fibras para baixo entre os dentes. O prato plano depressor de fibras consiste em um prato de metal polido, de aproximadamente 25 mm por 50 mm, com uma saliência arredondada ou alça na superfície superior por meio da qual o prato pode ser aplai-

nado sobre as fibras à medida que elas são colocadas na superfície dos pratos cobertos por veludo. Os pratos cobertos por veludo, sobre os quais as fibras podem ser colocadas em ordem, são placas de alumínio de aproximadamente 100 mm por 225 mm e 2,4 mm de espessura, cobertas em ambos os lados por veludo de alta qualidade, de preferência preto.

### *Seleção do algodão*

Após desenrolar o algodão, preparar uma amostra representativa pela tomada, a partir de um pacote contendo de 225 g a 450 g, de 32 amostras (cada uma com cerca de 75 mg) bem distribuídas ao longo da peça, sendo 16 retiradas de uma metade longitudinal e o restante da outra metade. Evitar as extremidades da peça e tomar particular cuidado, assegurando que as porções sejam retiradas levando-se em conta a espessura da peça. Para evitar a seleção de somente fibras longas ou fibras curtas, remover todas as fibras de cada amostra e não deixar que as mesmas passem através dos dedos.

De pacotes de, no máximo, 112,5 g, pesar 8 amostras e de pacotes pesando entre 112,5 g e 225 g, pesar 16 amostras, todas bem distribuídas.

Misturar as amostras aos pares, indiscriminadamente, e combinar cada par puxando e enrolando suavemente nos dedos. Então dividir longitudinalmente cada par combinado em duas partes aproximadamente iguais e utilizar uma parte na mistura posterior (a outra parte pode ser descartada ou reservada para quaisquer outros testes ou controles).

Repetir o processo descrito no parágrafo anterior com as metades sucessivas das séries bifurcadas até que resulte somente uma amostra. Suavemente, dispor em posição paralela as fibras da amostra final, puxando e enrolando-as nos dedos. Reter todas as fibras, incluindo, tanto como possível, as embaçadas e as massas de fibras trançadas, descartando somente os fragmentos de sementes imaturos com fibras e material estranho não fibroso tal como pecíolos, folhas e fragmentos de tegumentos.

A partir da amostra final descrita no parágrafo anterior, separar longitudinalmente uma amostra de  $75 \pm 2$  mg, exatamente pesados. Reter o resíduo para qualquer teste necessário.

*Procedimento*

Utilizando a grade depressora de fibras, inserir cuidadosamente a amostra pesada num banco de pentes do separador de algodão, de modo que ela se estenda através dos pentes em ângulos aproximadamente retos.

Com o fórceps separador, segurar, pelas extremidades livres, uma pequena porção das fibras que se estende através dos dentes do pente mais próximo ao operador; suavemente tirá-la dos pentes e transferi-la para as pontas dos dentes do segundo banco, deitando as fibras paralelamente umas às outras, linearmente e aproximadamente em ângulos retos em relação às faces dos pentes, liberando tão próximo à face do pente frontal como possível. Utilizando a grade depressora, cuidadosamente pressionar as fibras transferidas para baixo, nos dentes dos pentes. Continuar a operação até que todas as fibras sejam transferidas para o segundo banco de pentes. Durante esta transferência das fibras, deixar cair os pentes do primeiro banco sucessivamente quando e enquanto todas as fibras salientes forem removidas.

Virar o equipamento a 180° e transferir as fibras de algodão de volta para o primeiro banco de pentes à maneira descrita no parágrafo anterior.

Tomar muito cuidado ao aplinar as extremidades das fibras durante ambas as transferências, arranjando-as tão proximamente como possível à superfície frontal do pente proximal. Tal aplainamento pode envolver a retirada de fibras isoladas de ambos os lados, frontal e distal, dos bancos de pentes e o redépósito das mesmas no feixe principal dos pentes.

Virar o equipamento novamente a 180°. Deixar cair pentes sucessivos, se necessário, para expor as extremidades das fibras mais longas. Pode ser necessário redepositar algumas fibras isoladas. Utilizando o fórceps, retirar as poucas fibras mais salientes. Desta maneira, continuar a retirar sucessivamente as fibras salientes remanescentes de volta à face frontal do pente proximal. Deixar cair este pente e repetir as séries de operações da mesma maneira até que todas as fibras tenham sido retiradas. Para não perturbar seriamente a amostra e portanto viciar o fracionamento em grupos, puxar diversas vezes (oito a dez) entre cada par de pentes.

Colocar os puxões sobre os pratos cobertos por veludo em paralelo uns aos outros, tão retamente como possível, com as extremidades tão claramente definidas como possível e com as partes distais arranjadas em linha reta, pressionando-as para baixo suavemente com o prato plano depressor de fibras antes de liberar o puxão do fórceps. Empregar, no mínimo, 50 e, no máximo, 100 puxões para fracionar a amostra.

Agrupar todas as fibras que tenham comprimento de 12,5 mm ou mais e pesar o grupo até décimos de miligrama. Da mesma maneira, agrupar todas as fibras que tenham comprimento de 6,25 mm ou menos e pesar da mesma maneira. Finalmente, agrupar as fibras remanescentes, de comprimentos intermediários e pesar. A soma dos três pesos não deve diferir do peso inicial da amostra por mais do que 3 mg. Dividir a massa de cada um dos dois primeiros grupos pela massa da amostra para obter a porcentagem em peso de fibra nas duas faixas de comprimento.

**TEXTOS QUE SUBSTITUEM OS  
PUBLICADOS, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE I**

## V.5.2.1. ENSAIO BIOLÓGICO DE OXITOCINA

Determina-se a potência da amostra de oxitocina comparando sua atividade com a da preparação padrão de oxitocina por método de ensaio adequado.

### *Preparação padrão*

Empregar padrão internacional vigente de oxitocina para avaliação biológica, que consiste de oxitocina sintética, dessecada, com albumina humana e ácido cítrico. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

### *Solução padrão*

Reconstituir o conteúdo da ampola do padrão internacional de oxitocina com água estéril e apirogênica e misturar levemente até completa dissolução. A partir da solução reconstituída, preparar diluições de modo a obter solução com concentração conhecida de 5 UI/ml. Separar em alíquotas e armazenar a -20 °C.

## MÉTODOS PROPOSTOS

### **MÉTODO A: CONTRAÇÃO DO ÚTERO DE RATA IN VITRO**

Selecionar rata com peso entre 120 g e 200 g em fase sexual estro e retirar o útero. Suspender um corno uterino em cuba-de-órgão-isolado contendo solução nutritiva com a seguinte composição.

Bicarbonato de sódio .....	0,50 g
Cloreto de cálcio diidratado .....	0,16 g
Cloreto de magnésio .....	0,0053 g
Cloreto de potássio .....	0,42 g
Cloreto de sódio .....	9,00 g
Glicose .....	0,50 g
Água (recentemente destilada) .....	qsp 1 000 ml

Manter a cuba-de-órgão-isolado a 32 °C ou outra temperatura adequada, na qual se evitem as contrações espontâneas e o útero mantenha sua sensibilidade. Oxigenar a solução com mistura de 95% de oxigênio e 5% de dióxido de carbono. Registrar as contrações do músculo isolado utilizando alavanca isotônica de inscrição frontal. Preparar a solução padrão, em solução nutritiva, de modo a obter concentração de 0,02 UI/ml. Similarmente, preparar a solução amostra que, com base na potência presu-

mida, apresente a mesma concentração da solução padrão. Estabelecer a curva dose-resposta pela adição de doses da solução padrão. Uma vez registrada a resposta para cada dose, adicionar a solução nutritiva para relaxar o músculo. As doses são adicionadas em intervalos uniformes de 3 a 5 minutos, conforme a velocidade de recuperação do órgão. Selecionar duas doses da solução padrão que produzam contrações claramente discriminadas entre 20 e 80% da resposta máxima. As razões entre as duas doses do padrão e da amostra devem ser idênticas e mantidas constantes no decorrer do ensaio.

Adicionar as doses em seqüência segundo o delineamento do quadrado latino (2 x 2), registrando-se, no mínimo, quatro respostas para cada dose do padrão e da amostra.

A partir dos resultados, calcular a potência da amostra e os limites de confiança utilizando método estatístico descrito na seção VI.5.

### **MÉTODO B: HIPOTENSÃO ARTERIAL EM FRANGO**

#### *Diluição do padrão*

No dia do ensaio, efetuar diluição da solução padrão estoque em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência de 0,4 UI de oxitocina por mililitro. Esta concentração é usada para avaliação da sensibilidade do animal.

#### *Diluição da amostra*

Efetuar diluição da amostra de oxitocina, em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência presumida idêntica a da solução padrão diluída.

#### *Animal*

Selecionar um frango doméstico, sadio, pesando entre 1,0 kg e 2,5 kg. Empregar anestésico de ação prolongada e isento de efeitos sobre a pressão arterial (por exemplo, 5 ml de solução de carbamato de etila a 2,5% (p/V) por kg de peso do animal). Por dissecação cuidadosa, expor a artéria isquiática conectando-a diretamente ao manômetro de mercúrio, ajustado para o registro contínuo da pressão arterial. Canular a veia crural ou braquial, preparando-a para injetar as soluções diluídas do padrão e da amostra.

*Avaliação da sensibilidade do animal*

Determinar, por tentativa, os volumes da solução padrão diluída que produzam queda rápida e transitória de 20 a 40 mm de mercúrio na pressão arterial. Se necessário, no decorrer do ensaio alterar a concentração do padrão, a fim de que a injeção intravenosa de duas doses, entre 0,15 e 0,5 ml, produza resposta na faixa indicada. As razões entre as duas doses do padrão e da amostra devem ser idênticas e mantidas constantes no decorrer do ensaio. Se ocorrer taquifilaxia, manifestada por rápido decréscimo na resposta, considerar o frango inadequado para o ensaio.

*Procedimento*

Injetar as duas doses selecionadas do padrão e da amostra, em seqüência aleatória, a intervalos uniformes de 3 a 10 minutos, registrando, no mínimo, quatro respostas para cada dose. Ao invés desta seqüência aleatória, pode-se usar delineamento de blocos ao acaso para eliminar a influência de possíveis alterações de sensibilidade do animal. A partir dos resultados, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.5.

## V.5.1.2. PIROGÊNIOS

O teste de pirogênicos fundamenta-se na medida do aumento da temperatura corporal de coelhos, após injeção intravenosa da solução estéril em análise.

Para produtos bem tolerados pelos animais, utilizar uma dose que não exceda 10 ml/kg, injetada em tempo não superior a 10 minutos.

Para os produtos que necessitem preparação preliminar ou condições especiais de administração, seguir as recomendações estabelecidas na monografia.

### *Seleção dos animais*

Usar coelhos do mesmo sexo, adultos, sadios, preferencialmente da mesma raça, pesando, no mínimo, 1,5 kg. Manter os animais em gaiolas individuais em sala de temperatura uniforme ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), livre de perturbações que os possam excitar. Duas semanas antes de usar o animal pela primeira vez, realizar condicionamento conforme procedimento recomendado para o teste, sem a injeção. Animais que apresentarem elevação de temperatura igual ou superior a  $0,5^\circ\text{C}$ , em relação à temperatura de controle, não deverão ser utilizados no teste.

Quando da realização do teste, usar apenas animais com temperatura igual ou inferior a  $39,8^\circ\text{C}$  e que não apresentem, de um para o outro, variação superior a  $1,0^\circ\text{C}$ .

Se o resultado do teste de pirogênicos for negativo, o mesmo animal poderá ser reutilizado após 48 horas. Se o teste de pirogênicos for positivo, os animais somente poderão ser reutilizados após duas semanas da realização do teste.

### *Registro da temperatura*

Usar termômetro clínico com precisão de  $\pm 0,1^\circ\text{C}$  com tempo de elevação de temperatura máxima previamente determinado ou qualquer outro dispositivo de registro de temperatura de igual sensibilidade.

Introduzir o termômetro no reto do animal em profundidade aproximada de 6 centímetros. Se for utilizado dispositivo registrador, que deva permanecer no reto durante o período do teste, conter os coelhos de maneira que fiquem em postura natural de repouso. Quando se empregar termômetro clínico, deixar transcorrer o tempo necessário (previamente determinado) para que alcance a temperatura máxima, antes de proceder à leitura.

### *Material*

As seringas, agulhas e vidrarias tornam-se apirogênicas a  $250^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Os diluentes e soluções extratoras ou de lavagem devem, também, ser estéreis e apirogênicos.

### *Procedimento*

Executar o teste em área especialmente destinada para o teste, sob condições ambientais controladas, livre de perturbações que possam excitar os coelhos. Nas duas horas precedentes e durante o teste, suprimir a alimentação. O acesso à água é permitido, mas pode ser restringido durante o teste.

No máximo 40 minutos antes da injeção da dose do produto a ser testado, registrar a temperatura controle de cada animal mediante duas leituras efetuadas com intervalo de 30 minutos. A média das duas leituras será adotada como temperatura normal de controle necessária para avaliar qualquer aumento individual de temperatura subsequente à injeção da amostra.

Preparar o produto a ser testado conforme especificado na monografia e aquecer a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Para o teste de pirogênicos de materiais de uso hospitalar lavar, com solução fisiológica estéril, as superfícies do material que entram em contato com o produto, local de injeção ou tecido interno do paciente. Efetuar os procedimentos assegurando que a solução não seja contaminada.

Injetar pela veia marginal da orelha de três coelhos não menos do que 0,5 ml nem mais que 10 ml da solução por kg de peso corporal ou a quantidade indicada na monografia. A injeção não deve durar mais que 10 minutos, a menos que na monografia se especifique tempo diferente.

Registrar a temperatura de cada animal em intervalos de 30 minutos durante 3 horas após a injeção.

### *Interpretação*

Não considerar os decréscimos de temperatura apresentados pelos animais durante o teste. O aumento de temperatura é verificado pela diferença entre a maior temperatura apresentada pelo coelho durante o teste e a sua temperatura de controle.

Se nenhum dos três coelhos apresentar aumento individual da temperatura igual ou superior a  $0,5^\circ\text{C}$ ,

em relação às suas respectivas temperatura controle, o produto cumpre com os requisitos do teste de pirogênicos.

Se algum coelho apresentar aumento da temperatura igual ou superior a 0,5 °C, repetir o teste utilizando outros cinco animais.

O produto em exame cumpre os requisitos para ausência de pirogênicos se no máximo três dos oito coelhos apresentarem aumentos individuais de temperatura iguais ou superiores a 0,5 °C, e se a soma dos aumentos individuais de todos os coelhos não exceder a 3,3 °C.

## V.5.1.3. TOXICIDADE

O teste de toxicidade permite detectar reatividade biológica inesperada e não aceitável de fármacos e medicamentos. Este teste *in vivo* é sugerido para a avaliação da segurança de produtos biológicos e derivados de biotecnologia.

### TESTE GERAL

#### *Seleção dos animais*

Usar camundongos sadios, de ambos os sexos, de linhagem conhecida, não utilizados previamente em testes biológicos. Mantê-los sob dieta uniforme, água à vontade e em temperatura ambiente constante de 20 °C a 24 °C. No dia do teste, seleccionar camundongos com peso entre 17 g e 22 g.

#### *Preparação da amostra*

A amostra deve ser preparada conforme especificação constante na respectiva monografia e administrada imediatamente.

#### *Procedimento*

Usar seringas, agulhas e vidraria estéreis. Administrar, em cinco camundongos, volume da preparação amostra indicada na monografia, por uma das vias descritas a seguir.

- 1) Intravenosa. Injetar a dose na veia caudal, mantendo-se a velocidade constante de 0,1 ml por segundo ou a indicada na monografia.
- 2) Intraperitoneal. Injetar a dose na cavidade peritoneal.
- 3) Subcutânea. Injetar a dose na região cervical ou abdominal.
- 4) Oral. Administrar a dose por meio de sonda ou outro dispositivo adequado.

#### *Interpretação*

Mantener os animais em observação durante 48 horas após a administração ou pelo tempo indicado na monografia. A amostra cumpre o teste se todos os animais sobrevivem e não mais que um apresenta sintomas anormais no intervalo de tempo estabelecido. Se um ou dois animais morrerem, ou mais de um apresentar sintomas anormais ou de toxicidade inesperada, repetir o teste utilizando outros cinco

ou mais camundongos, com peso entre 19 g e 21 g. A amostra cumpre os requisitos do teste se o número de camundongos mortos não excede 10% do total de animais testados, incluindo o teste original, e nenhum animal do segundo grupo apresenta sintomas indicativos de toxicidade anormal.

### TESTE PARA PRODUTOS BIOLÓGICOS, SOROS E VACINAS

#### *Seleção dos animais*

Usar, pelo menos, cinco camundongos com peso entre 17 g e 22 g e, pelo menos, dois cobaios sadios com peso entre 250 g e 350 g.

#### *Procedimento*

Pesar os animais e registrar em formulário próprio antes de injetar a amostra. A menos que especificado de outra forma na monografia, injetar intraperitonealmente em cada animal o equivalente a uma dose humana da preparação, sem ultrapassar 1,0 ml para camundongos e 5,0 ml para cobaios. A dose humana é definida no rótulo da preparação sob teste ou na bula que a acompanha.

#### *Interpretação*

Por um período de, no mínimo, 7 dias, observar os animais quanto a sinais de enfermidade, perda de peso, anormalidades ou morte. Se, durante o período de observação, todos os animais sobrevivem, não manifestam respostas que não são específicas ou esperadas para o produto e não sofrem redução de peso, a preparação cumpre o teste. Do contrário, o teste deve ser repetido para as espécies nas quais os requisitos não foram cumpridos. A preparação cumpre o teste se todos os animais do segundo grupo preenchem os critérios especificados para o teste inicial.

Se, após o segundo teste, a preparação falhar em cumprir os requisitos, mas não forem observadas mortes em percentagem igual ou superior a 50% do número total de animais testados, um segundo reteste pode ser realizado, nas espécies nas quais se observou o não cumprimento dos requisitos. Utilizar o dobro de animais do teste inicial. Se os animais preenchem os critérios especificados para o teste inicial, a preparação cumpre o teste.

## V.5.2.6. ENSAIO BIOLÓGICO DE HEPARINA

Determina-se a potência da amostra de heparina comparando seu efeito anticoagulante com aquele produzido pela preparação padrão de heparina por método de ensaio adequado.

### *Preparação padrão*

Empregar padrão internacional vigente de heparina não fracionada, que consiste da substância ativa purificada, isolada da mucosa intestinal suína, liofilizada. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

### *Solução padrão*

Reconstituir o conteúdo da ampola do padrão internacional com 1 ml de água e homogeneizar levemente até dissolução completa. A partir da solução reconstituída, preparar diluições de modo a obter solução com concentração conhecida de, no mínimo, 20 UI/ml. Conservar a -20 °C.

## MÉTODOS PROPOSTOS

### **MÉTODO A: INIBIÇÃO DA COAGULAÇÃO DO PLASMA OVINO (ICPO)**

#### *Solução amostra*

Dissolver a amostra em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência presumida idêntica à da solução padrão.

#### *Preparação do plasma*

Selecionar, pelo menos, cinco ovinos sadios mantidos em condições sanitárias adequadas, excluindo-se fêmeas prenhes. Coletar o sangue do animal utilizando cânula ou sistema apropriado. Em recipientes plásticos, adicionar, para cada 19 ml de sangue, 1 ml de citrato de sódio a 8% (p/V), e homogeneizar suavemente, com movimentos circulares. Conservar os recipientes entre 10 °C e 15 °C. Proceder à centrifugação do lote de sangue a 500 g por 15 a 20 minutos, no período máximo de 4 horas após a coleta. Reunir o plasma, homogeneizar e distribuir em alíquotas de, aproximadamente, 50 ml em recipientes adequados com tampa. Congelar imediatamente e armazenar a -20 °C. Evitar o descongelamento parcial antes da utilização.

Para o ensaio, descongelar a alíquota em banho-maria a temperatura não superior a 37 °C, homogeneizar suavemente e, se necessário, filtrar. Após descongelamento, conservar entre 10 °C e 20 °C e usar imediatamente.

#### *Teste do plasma*

Transferir para tubo de ensaio 1 ml do plasma e adicionar 0,2 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V). Tampar e homogeneizar três vezes por inversão suave do tubo. Deixar em banho-maria a 37 °C. Considerar o plasma adequado se houver formação de coágulo sólido em até 5 minutos.

#### *Ensaio preliminar*

Preparar séries de tubos com as concentrações das soluções em progressão geométrica, conforme descrito em *Procedimento*, de modo que a diferença entre os volumes da solução diluída do padrão ou da amostra, em cada tubo, seja de 6,25% (p/V). Determinar, a concentração mínima aproximada de heparina que, presente em 0,80 ml de cloreto de sódio a 0,9% (p/V), inibe a coagulação de 1 ml de plasma na presença de 0,2 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V), após 1 hora em banho-maria a 37 °C. Esta concentração, usualmente, está entre 1 e 3 unidades internacionais. Para o ensaio, preparar soluções diluídas do padrão e da amostra na concentração determinada por meio deste ensaio preliminar.

#### *Procedimento*

Usar dez tubos de ensaio de 13 mm x 100 mm meticulosamente limpos. Adicionar volumes decrescentes da solução diluída do padrão de modo que a dose maior não exceda 0,80 ml e que correspondam a séries geométricas, nas quais cada seqüência seja aproximadamente 5% maior do que o imediatamente anterior. Pipetar, para cada tubo, cloreto de sódio a 0,9% (p/V) suficiente para completar 0,80 ml. Adicionar 1 ml de plasma em todos os tubos. A seguir, adicionar 0,20 ml de cloreto de cálcio a 1% (p/V), anotando a hora exata da adição. Tampar cada tubo e homogeneizar, invertendo três vezes de tal maneira que toda a superfície interna seja umedecida. Deixar em banho-maria a 37 °C. Paralelamente, efetuar procedimento similar usando a solução amostra de heparina. Completar todo o processo de preparação

e mistura nos tubos da solução padrão e amostra no período de 20 minutos após a adição do plasma. Exatamente uma hora após a adição do cloreto de cálcio a 1% (p/V), determinar, por observação, a extensão do coágulo em cada tubo, identificando três graus de coagulação (0,25, 0,50, 0,75) entre o zero (0,00) e a coagulação total (1,00). Se a série não apresentar dois tubos com graduação acima de 0,50 e dois tubos abaixo de 0,50, repetir o ensaio usando soluções do padrão e da amostra com concentração modificada. Realizar, no mínimo, dois ensaios independentes, para cumprir a análise estatística.

A partir dos resultados, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.6.

#### **MÉTODO B: TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIALATIVADA (TTPA)**

##### *Solução amostra*

Dissolver a amostra em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência presumida idêntica à da solução padrão.

##### *Preparação do plasma*

Selecionar pelo menos cinco ovinos sadios mantidos em condições sanitárias adequadas, excluindo-se fêmeas prenhes. Coletar o sangue do animal em recipientes plásticos, usando cânula ou sistema apropriado. Utilizar para cada 19 ml de sangue 1 ml de solução anticoagulante, homogeneizando suavemente com movimentos circulares. Após a coleta, conservar os frascos entre 10 °C e 15 °C. Proceder à centrifugação do lote de sangue entre 1 000 e 2 000 g por 20 a 30 minutos entre 10 °C e 15 °C, no período máximo de 4 horas após a coleta. Separar o plasma e centrifugar novamente a 5 000 g por 30 minutos. Neste estágio, se for necessária a clarificação do plasma, pode-se utilizar centrifugação a 20 000 g por 30 minutos. Não deve-se utilizar filtração. Reunir o plasma, homogeneizar e distribuir em alíquotas suficientes para ensaios completos (cerca de 10 ml a 30 ml) em recipientes adequados com tampa. Congelar imediatamente e armazenar a -30 °C.

O plasma ovino é considerado adequado para o ensaio de heparina se, sob as condições do ensaio, fornecer tempo de coagulação apropriado e a curva dose-resposta apresentar inclinação significativa. Para o uso, descongelar a alíquota em banho-maria a 37 °C, homogeneizando suavemente. Após descongelamento, conservar entre 10 °C e 20 °C e usar imediatamente. Se necessário, centrifugar, porém evitar a filtração.

##### *Leitura da resposta*

Determinar o início da coagulação selecionando um dos seguintes métodos:

- a) inspeção visual direta utilizando iluminação indireta, preferencialmente contra fundo preto;
- b) registro espectrofotométrico da absorvância no comprimento de onda aproximado de 600 nm;
- c) detecção visual da alteração de fluidez por inclinação manual dos tubos;
- d) registro mecânico da alteração de fluidez após agitação cuidadosa, evitando assim influenciar as etapas iniciais de coagulação.

##### *Ensaio preliminar*

Preparar, separadamente, séries de diluições em progressão geométrica da solução padrão e da amostra. O tempo de coagulação obtido com a menor concentração deve ser igual ou superior a 1,5 vezes o tempo obtido com o branco recalificado, e o tempo de coagulação obtido com a maior concentração deve ser tal que forneça curva log dose-resposta com inclinação significativa. Inicialmente, podem ser testadas doses entre 0,20 e 2 UI/ml.

##### *Procedimento*

Os volumes descritos são exemplos e podem ser adaptados de acordo com o equipamento, desde que sejam mantidas as relações entre os diferentes volumes.

Identificar os tubos de polietileno em duplicata, como P1, P2 e P3 para as diluições da solução padrão, e A1, A2 e A3 para as diluições da solução amostra. Colocar os tubos em banho de gelo. Transferir, para cada tubo, 1 ml de plasma ovino descongelado e 1 ml das diluições das soluções padrão e amostra, respectivamente. Homogeneizar evitando a formação de bolhas. Tratar os tubos na sequência P1, P2, P3, A1, A2, A3. Transferir cada tubo para banho-maria a 37 °C. Após 15 minutos, adicionar a cada tubo 1 ml de reagente cefalina-caolim, de modo que o tempo de recalificação obtido com o branco não exceda 60 segundos. Exatamente 2 minutos após a adição do reagente cefalina-caolim, adicionar 1 ml de cloreto de cálcio a 0,37% (p/V). Registrar como tempo de coagulação o intervalo, em segundos, entre a adição da solução de cloreto de cálcio e o início da coagulação, determinado pela técnica escolhida.

Determinar o tempo de recalificação do branco, no início e no final do ensaio, usando 1 ml de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) em substituição às soluções padrão e amostra. Os valores dos dois brancos não devem diferir significativamente.

Transformar em logaritmos os tempos de coagulação utilizando os valores médios dos tubos em duplicata. Repetir o ensaio utilizando novas soluções padrão e amostra, outra alíquota de plasma ovino descongelado e proceder à incubação na seqüência A1, A2, A3, P1, P2, P3. Realizar, no mínimo, três ensaios independentes.

Calcular a potência da amostra combinando os resultados dos ensaios por métodos estatísticos adequados. Quando a variância devido à diferença entre ensaios for significativa para  $p = 0,01$ , a combinação das estimativas de potência pode ser obtida calculando as médias não-ponderadas das potências estimadas.

#### REAGENTES

##### *Solução anticoagulante*

Dissolver 87 g de citrato de sódio e 40 mg de aprotinina em água para 1 000 ml.

##### *Suspensão de caolim*

Preparar solução de caolim a 0,4% (p/V) em cloreto de sódio a 0,9% (p/V). Conservar a 4 °C.

##### *Reagente cefalina*

Reconstituir o conteúdo do frasco, conforme recomendação do fabricante. O diluente deve conter agente antioxidante adequado, como hidroxianizol butilado na concentração de 0,002% (p/V).

##### *Reagente cefalina-caolim*

Preparar no momento do uso, misturando volumes iguais do reagente cefalina e suspensão de caolim.

##### *Cloreto de cálcio a 0,37% (p/V)*

Preparar solução de cloreto de cálcio biidratado a 0,37% (p/V) em água. Conservar a 4 °C.

### V.5.2.13. ENSAIO BIOLÓGICO DE VASOPRESSINA

Determina-se a potência da amostra de vasopressina comparando sua atividade com a da preparação padrão de arginina-vasopressina por método de ensaio adequado.

#### *Preparação padrão*

Empregar padrão internacional vigente de arginina-vasopressina para avaliação biológica, que consiste em arginina-vasopressina sintética liofilizada com albumina humana e ácido cítrico. Pode ser utilizada outra preparação adequada, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

#### *Solução padrão*

Reconstituir o conteúdo total da ampola do padrão internacional com cloreto de sódio a 0,9% (p/V), e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução com concentração conhecida de 2,0 UI/ml. De acordo com a sensibilidade do animal, serão necessárias diluições posteriores, de modo que o volume injetado não seja inferior a 0,1 ml nem superior a 0,5 ml.

#### *Solução amostra*

Dissolver a amostra em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução com potência presumida idêntica à da solução padrão.

### MÉTODO PROPOSTO

#### *Preparação do animal*

Selecionar um rato pesando cerca de 300 g. Aproximadamente 28 horas antes do ensaio, injetar por via intravenosa, 1 ml por 100 g de peso corporal, da solução preparada do seguinte modo: dissolver 10 mg de cloridrato de fenoxibenzamina em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), adicionar 0,1 ml de etanol, acidificar com 1 gota de ácido clorídrico e diluir com

cloreto de sódio a 0,9% (p/V) até completar 10 ml. No dia do ensaio, anestésias o rato com carbamato de etila a 25% (p/V) (ou outro anestésico que mantenha a pressão arterial uniforme); injetando por via intraperitoneal 0,5 ml a 0,7 ml por 100 g de peso corporal. Depois de 30 a 40 minutos, fixar o rato sobre a mesa de cirurgia. Dissecar a veia jugular ou femoral, inserir cânula adequada de, aproximadamente, 1 mm de diâmetro externo e prepará-la para a administração intravenosa. Administrar 250 unidades de heparina diluída em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), para cada 100 g de peso corporal. Dissecar a artéria carótida e conectar ao manômetro de mercúrio utilizando cânula de 2 a 3 mm de diâmetro interno, ou outro sistema adequado para obter registro contínuo da pressão arterial.

#### *Determinação da sensibilidade do animal*

Determinar, por tentativa, a dose de solução padrão que, injetada intravenosamente, a intervalos regulares de 12 a 15 minutos, produza elevação da pressão arterial entre 2,7 kPa e 9,3 kPa (20 mm e 70 mm de mercúrio). Selecionar duas doses da solução padrão que estejam em progressão geométrica. Preparar duas doses da amostra que, presumidamente, correspondam em atividade às doses selecionadas da preparação padrão. Usualmente, podem ser utilizadas doses de 2,5 e 5 miliunidades.

#### *Procedimento*

Injetar as duas doses selecionadas da solução padrão e da amostra, em seqüência aleatória, em intervalos uniformes de 12 a 15 minutos, registrando pelo menos duas respostas para cada dose. Após cada injeção, lavar a cânula com 0,1 ml de cloreto de sódio a 0,9% (p/V).

A partir dos resultados, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.5.

## V.5.2.15. ENSAIO BIOLÓGICO DE FELIPRESSINA

Determina-se a potência da amostra de felipressina comparando sua atividade à da preparação padrão de felipressina por método de ensaio adequado.

### *Preparação padrão de referência*

Empregar preparação padrão de referência de felipressina estabelecida de acordo com os procedimentos oficialmente preconizados.

### *Solução padrão*

Dissolver quantidade calculada, exatamente pesada, da preparação padrão em cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução a 0,1 UI/ml. No

momento da execução do ensaio, diluir com cloreto de sódio a 0,9% (p/V), de modo a obter solução a 0,01 UI/ml.

### *Solução amostra*

Preparar a amostra de felipressina do mesmo modo, usando o mesmo diluente, a fim de que a solução resultante tenha a potência presumida idêntica à da solução padrão.

### **MÉTODO PROPOSTO**

Adotar o método descrito para *Ensaio biológico de vasopressina*.

## VI.6. MÉDIAS MÓVEIS

No caso específico do *ensaio biológico da heparina*, pelo método da inibição da coagulação de plasma ovino, o intervalo entre a dose que permite a coagulação e aquela que a inibe é tão pequeno que a curva dose-resposta não pode ser determinada explicitamente. Para calcular o logaritmo da dose correspondente a 50% da coagulação, tanto para o padrão quanto para a amostra, utilizam-se as médias móveis.

### Cálculo da potência

Transformar em logaritmos os volumes da preparação padrão usados em 8 a 10 tubos que constituem a série, de modo que, pelo menos 2 tubos apresentem graus de coagulação menores que 0,5 e pelo menos 2 iguais ou maiores que 0,5.

Confeccionar tabela correlacionando os tubos numerados consecutivamente com o grau de coagulação observado.

Denominar  $x$  os logaritmos dos volumes utilizados e  $y$  os graus de coagulação correspondentes. Calcular as médias emparelhadas  $x_i$  e  $y_i$  dos tubos 1, 2 e 3, dos tubos 2, 3 e 4, dos tubos 3, 4 e 5 e, quando a série consistir de 8 tubos, dos tubos 6, 7 e 8, e assim sucessivamente.

Se para um destes pares de médias o grau de coagulação médio  $y_i$  for exatamente 0,50, o correspondente  $x_i$  é a mediana do logaritmo do volume da preparação padrão  $x_p$ . Caso isto não ocorra, calcular o  $x_p$  a partir dos valores emparelhados de  $y_i$ ,  $x_i$  e  $y_{i+1}$ ,  $x_{i+1}$  que ocorram imediatamente abaixo e acima do grau 0,5, como:

$$x_p = x_i + (y_i - 0,5)(x_{i+1} - x_i)/(y_i - y_{i+1}) \quad (27)$$

A partir dos dados emparelhados obtidos nos tubos da amostra, calcular do mesmo modo a mediana do logaritmo do volume  $x_A$ . O logaritmo da potência da amostra é:

$$M = x_p - x_A + \log V, \quad (28)$$

onde  $V = V_p/V_A$ , é a razão entre a concentração da solução do Padrão, expressa em UI/ml ( $V_p$ ), e a potência da solução da amostra utilizada no ensaio, expressa em ml/ml ( $V_A$ ), se a amostra for solução, ou mg/ml se for pó.

Repetir o ensaio independente e calcular a média de dois ou mais valores de  $M$  para obter  $M$ . Se a segunda determinação de  $M$  diferir da primeira por mais do que 0,05, realizar outros ensaios até que o

logaritmo do intervalo de confiança, calculado conforme final da seção *Combinação de estimativas de potência* (VI.8), não exceda 0,20.

A potência da heparina sódica é:

$R =$  antilog de  $M$

### Exemplo 6: médias móveis

*Ensaio de heparina pelo método de inibição da coagulação de plasma ovino.*

Realizou-se a avaliação da amostra com potência suposta de 5 000 UI/ml em relação ao 5º Padrão Internacional de heparina. Para o ensaio, preparou-se solução trabalho do padrão e da amostra na concentração de 1,1 UI/ml.

As doses utilizadas do padrão, em ml, foram:  $p_1 = 0,74$ ;  $p_2 = 0,72$ ;  $p_3 = 0,70$ ;  $p_4 = 0,68$ ;  $p_5 = 0,66$  e  $p_6 = 0,64$ ;  $p_7 = 0,62$ ;  $p_8 = 0,60$ . Doses equivalentes foram usadas da amostra.

O ensaio foi desenvolvido conforme está descrito no método de avaliação de heparina neste volume.

Foram realizados três ensaios. Exemplifica-se o cálculo de  $M$ , desenvolvendo o ensaio N° 1.

Os graus de coagulação encontram-se na tabela 33.

Tabela 33 – Exemplo 6: Graus de coagulação =  $y$

Tubo	Padrão P		Amostra A	
	ml	y	ml	y
1	0,74	0,25	0,74	0,25
2	0,72	0,25	0,72	0,25
3	0,70	0,25	0,70	0,25
4	0,68	0,50	0,68	0,50
5	0,66	0,50	0,66	0,75
6	0,64	1,00	0,64	1,00
7	0,62	1,00	0,62	1,00
8	0,60	1,00	0,60	1,00

*Cálculo da estimativa de potência e limites de confiança*

Utilizar fórmulas 27, 28 e 40 a 45.

$$x_{ip} = 0,8194 \quad y_{ip} = 0,6667$$

$$x_{(i+1)p} = 0,8324 \quad y_{(i+1)p} = 0,4167$$

$$x_p = 0,8194 + (0,6667 - 0,5) \frac{0,8324 - 0,8194}{0,6667 - 0,4167}$$

$$x_p = 0,8281$$

$$x_{iA} = 0,8194 \quad y_{iA} = 0,75$$

$$x_{(i+1)A} = 0,8324 \quad y_{(i+1)A} = 0,50$$

$$x_A = 0,8194 + (0,75-0,5) \frac{0,8324 - 0,8194}{0,75 - 0,50}$$

$$x_A = 0,8324$$

$$M_1 = 0,8281 - 0,8324 + \log \frac{1,1 \text{ UI/ml}}{0,00022 \text{ ml/ml}}$$

$$M_1 = 3,6946$$

$$R = 4949,94 \text{ UI/ml (99,00\%)}$$

Supondo que outros dois ensaios realizados com a mesma amostra forneceram as estimativas:

$$M_2 = 3,6990 \text{ e } M_3 = 3,6856, \text{ Calcular } M:$$

$$M = (3,6946 + 3,6990 + 3,6856) / 3 = 3,6931$$

Calcular a potência média:

$$R = 4932,87 \text{ UI/ml (98,65\%)}$$

Calcular a variância do erro:

$$s^2 = \{40,9163 - (11,0792)^2/3\}/2$$

$$s^2 = 0,000046653 \quad s = 0,00683$$

Calcular o intervalo de confiança:

$$n' = 3$$

$$t = 4,303 \text{ (Tabela 3 gl = 2)}$$

$$L = \frac{2 \times 0,00683 \times 4,303}{1,7321} = 0,03394$$

$$L/2 = 0,01697$$

Calcular os limites de confiança:

$$M_2 = 3,6931 + 0,01697 = 3,71007$$

$$M_1 = 3,6931 - 0,01697 = 3,67613$$

$$R_2 = 5129,44 \text{ UI/ml (102,60\%)}$$

$$R_1 = 4743,84 \text{ UI/ml (94,90\%)}$$

Tabela 34 – Exemplo 6: Médias emparelhadas

Tubo	Padrão P			Amostra A		
	log dose (ml x 10) $x_p$	Médias log dose $x_{ip}$	Médias graus coagulação $y_{ip}$	log dose (ml x 10) $x_A$	Médias log dose $x_{iA}$	Médias graus coagulação $y_{iA}$
1	0,8692	0,8691	0,1667	0,8692	0,8691	0,1667
2	0,8573	0,8572	0,2500	0,8573	0,8572	0,2500
3	0,8451	0,8450	0,3333	0,8451	0,8450	0,3333
4	0,8325	0,8324	0,4167	0,8325	0,8324	0,5000
5	0,8195	0,8194	0,6667	0,8195	0,8194	0,7500
6	0,8062	0,8060	0,8333	0,8062	0,8060	0,9167
7	0,7924	0,7922	1,0000	0,7924	0,7922	1,0000
8	0,7782	0,7780	1,0000	0,7782	0,7780	1,0000

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS  
NA PARTE II**

## 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

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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. A uma 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 a 1% (p/V) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se cor amarelo-alaranjada.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. A uma quantidade de 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) em água. Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Desenvolve-se precipitado vermelho alaranjado.

E. Pesar e pulverizar os comprimidos. A uma quantidade de 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 (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso** (V.1.1). Cumpre o teste.

**Dureza** (V.1.3.1). Cumpre o teste.

**Friabilidade** (V.1.3.2). Cumpre o teste.

**Teste de desintegração** (V.1.4.1). Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias** (V.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 (V.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 ml

*Aparelhagem:* cesta, 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 (V.2.14-3), 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 de solução de cloridrato de metoclopramida padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (T) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água** (V.2.20.1). No máximo 3,0%.

### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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 ultra-som por 15 minutos e 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 re-

sultantes 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.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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  $\mu$ m), 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 para 6,5 com ácido acético glacial.

*Solução padrão estoque:* transferir 40 mg de cloridrato de metoclopramida padrão 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 padrão de cloridrato de metoclopramida a 40  $\mu$ g/ml.

*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 ultra-som por 15 minutos e 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 de resolução:* transferir 12,5 mg de benzenosulfonamida para balão volumétrico de 25 ml. Dissolver em 15 ml de metanol. Completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 5 ml da solução anterior e 5 ml da *solução padrão estoque* para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ l da *solução de resolução*. O tempo de retenção relativo é cerca de 0,2 para a benzenosulfonamida e 1,0 para o cloridrato de metoclopramida. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ l das *soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  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.

## 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

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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.** A um 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 cor amarelo-alaranjada.

**D.** A um 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 nitrato de sódio a 1% (p/V) em água. Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Desenvolve-se precipitado vermelho alaranjado.

**E.** A um 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 para o íon cloreto (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 2,5 a 6,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Pirrogênicos** (V.5.1.2). Cumpre o teste.

F. BRAS. IV, 2003

### DOSEAMENTO

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). 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, 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  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de metoclopramida comprimidos*. Preparar *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 o ácido fosfórico 0,01 *M*. Homogeneizar. Transferir 5 ml da solução obtida para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com o mesmo solvente.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µl das *soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  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.

### 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

A. O espectro de absorção no visível (V.2.14-3), 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. A um volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida adicionar 1 ml de água e agitar. Adicionar 1 ml de *p*-dimetilamino-benzaldeído a 1% (p/V) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se cor amarelo-alaranjada.

D. A um 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 nitrato de sódio a 1% (p/V) em água. Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Desenvolve-se precipitado vermelho alaranjado.

E. A um 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 para o íon cloreto (V.3.1.1-3).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 2,0 a 5,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de microrganismos viáveis totais** (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

**Pesquisa e identificação de patógenos** (V.5.1.7). Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

A. Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Proteger as soluções da luz. 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 nitrato de sódio a 1% (p/V) em água, preparado extemporaneamente. Misturar e deixar em repouso por 10 minutos. Acrescentar 5 ml de sulfamato de amônio a 5% (p/V) em água, preparado extemporaneamente. Misturar e deixar em repouso por 25 minutos. Acrescentar 5 ml de dicloridrato de *N*-1-naftiletilenodiamina 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 na mesma concentração e condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 534 nm, utilizando água para 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. Por *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.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 octadecil-silano (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 acetoneitrila 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 padrão estoque*: transferir 40 mg de cloridrato de metoclopramida padrão 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 com-

pletar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução padrão de cloridrato de metoclopramida a 160 µg/ml.

*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 de resolução:* transferir 0,125 g de benzenosulfonamida 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 benzenosulfonamida e 1,0 para o cloridrato de metoclopramida. 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  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução oral 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.

**TEXTOS QUE SUBSTITUEM  
OS PUBLICADOS, ANTERIORMENTE,  
NA PARTE II**

## HEPARINA CÁLCICA

### *Heparinum calcicum*

Sal de cálcio de formas de glicosaminoglicanos sulfatados de peso molecular variável. Está presente nos tecidos de mamíferos e é normalmente obtida da mucosa intestinal ou outros tecidos de mamíferos domésticos, usados para a alimentação humana. 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. Contém, no mínimo, 9,5% e, no máximo, 11,5% de cálcio e, no mínimo, 140 UI de heparina/mg, em relação à substância dessecada. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da potência declarada.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): no mínimo + 35. Determinar em solução a 4% (p/V).

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Prolonga o tempo para a coagulação de sangue recém-coletado.

B. Responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1-2).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Proteínas.** Adicionar 5 gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/V) em 1 ml de solução aquosa da amostra a 1% (p/V). Não há formação de precipitado ou turbidez.

**Métals pesados** (V.3.2.3 – Método I). No máximo 0,003% (30 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa à vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No mínimo, 28% e, no máximo, 41%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Substâncias vasodpressoras** (V.5.1.4). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução da amostra contendo 5 000 UI de heparina cálcica/ml em água para injetáveis.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,03 UE/UI de heparina.

#### ATIVIDADE ANTI-FATOR XA

Proceder conforme descrito em *Atividade antifator Xa* na monografia de *Heparina sódica*. No mínimo, 80% e, no máximo, 120%.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio biológico de heparina* (V.5.2.6), utilizando o *Método A*, ou, alternativamente, o *Método B*.

#### DOSEAMENTO

**Nitrogênio** (V.3.4.2 – Método I). No mínimo, 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, em relação à substância dessecada.

**Cálcio.** Proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica de cálcio* (V.3.4.4-2). Utilizar 0,2 g da amostra. Cada ml de EDTA dissódico 0,05 M SV equivale a 2,004 mg de cálcio.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, à temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÉUTICA

Anticoagulante.

## HEPARINA CÁLCICA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de heparina cálcica em água para injetáveis. A potência é, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da potência declarada de heparina cálcica.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Prolonga o tempo para a coagulação de sangue recém-coletado.

B. Responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1-2).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). Contém no máximo, 0,03 UE/UI de heparina.

## ATIVIDADE ANTI-FATOR XA

Proceder conforme descrito em *Atividade anti-fator Xa* na monografia de *Heparina sódica*. No mínimo, 80,0% e, no máximo, 120,0%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio biológico de heparina* (V.5.2.6), utilizando o *Método A*, ou, alternativamente, o *Método B*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes para dose única ou multidoses, em vidro do tipo I.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## HEPARINA SÓDICA

### *Heparinum natriicum*

Sal de mistura de glicosaminoglicanos sulfatados de peso molecular variável. Está presente nos tecidos de mamíferos e é normalmente obtida da mucosa intestinal ou outros tecidos de mamíferos domésticos, usados para a alimentação humana. 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. Contém, no mínimo, 140 UI de heparina/mg, em relação à substância dessecada. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da potência declarada.

#### DESCRIÇÃO

**Caracteres físicos.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico** (V.2.8): no mínimo + 35. Determinar em solução a 4% (p/V).

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Prolonga o tempo para a coagulação de sangue recém coletado.

**B.** Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

**Proteínas.** Adicionar 5 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** (V.3.2.3 – Método I). No máximo 0.003% (30 ppm).

**Perda por dessecação** (V.2.9). Determinar em estufa à vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 5%.

**Cinzas sulfatadas** (V.2.10). No mínimo 28% e, no máximo, 41%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Substâncias vasodepressoras** (V.5.1.4). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução da amostra contendo 5 000 UI de heparina sódica/ml em água para injetáveis.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,03 UE/UI de heparina.

#### ATIVIDADE ANTI-FATOR XA

**Tampão tris(hidroximetil)aminometano e cloreto de sódio pH 7,4:** dissolver 6,08 g de tris(hidroximetil)aminometano e 8,77 g de cloreto de sódio em água. Adicionar 10 g de albumina bovina e completar o volume para 1 000 ml com água. Se necessário, ajustar o pH para 7,4 com solução diluída de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

**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 de anti-trombina III:** reconstituir o conteúdo da ampola contendo 5 UI de anti-trombina III em 1 ml de água ou conforme recomendado pelo fabricante. Homogeneizar. Diluir com *tampão tris(hidroximetil)aminometano e cloreto de sódio pH 7,4*, de modo a obter solução a 1 UI de anti-trombina III por ml.

**Solução de fator Xa bovino:** reconstituir o conteúdo do frasco contendo 10 UI de fator Xa bovino em 5 ml de água ou conforme recomendado pelo fabricante. Diluir a solução obtida em *tampão tris(hidroximetil)aminometano e cloreto de sódio pH 7,4*, de modo que o branco forneça absorvâncias variando de 0,15 a 0,20 por minuto, medidas em 405 nm. Inicialmente, pode-se adotar a diluição na razão de 1:3. A potência do produto pode variar de acordo

com o fabricante e o método usado para estabelecer a atividade.

**Solução de substrato cromogênico:** dissolver quantidade de *N*-α-benziloxycarbonil-D-arginil-L-glicil-L-arginina-*p*-nitroanilina diidrocloreto em água destilada estéril obtendo solução 3 mM. Antes do uso, diluir em *tampão tris(hidroximetil)aminometano* e *EDTA pH 8,4* de modo a obter a solução 0,5 mM.

**Solução amostra:** dissolver quantidade da amostra em *tampão tris(hidroximetil)aminometano* e *cloreto de sódio pH 7,4* de modo a obter solução a 1 UI/ml.

**Solução padrão:** utilizar o quinto Padrão Internacional de heparina não fracionada, estabelecido em 1998. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido determinada em relação ao Padrão Internacional. Reconstituir o conteúdo da ampola de heparina padrão em 1 ml de água e misturar levemente até completa dissolução, obtendo solução a 2 031 UI/ml. A partir da solução reconstituída, preparar diluições de modo a obter concentração conhecida de, no mínimo, 20 UI/ml. Diluir a solução anterior em *tampão tris(hidroximetil)aminometano* e *cloreto de sódio pH 7,4* de forma a obter solução a 1 UI/ml. Conservar a -20 °C.

**Procedimento:** os volumes descritos podem ser adaptados para realização do ensaio em tubos ou microplacas, mantendo constante a relação entre os volumes.

Preparar quatro séries de diluições independentes das *soluções padrão* e *amostra* em *tampão tris(hidroximetil)aminometano cloreto de sódio pH 7,4*, de modo que forneçam relação linear entre os resultados de absorvância e os logaritmos das concentrações. Sugerem-se soluções na faixa de 0,025 UI a 0,2 UI/ml de atividade anti-fator Xa. Identificar 8 tubos em duplicata, como: A1, A2, A3, A4 para as diluições da amostra e P1, P2, P3, P4 para as diluições do padrão, totalizando 16 tubos.

Transferir para cada tubo 100 ml da *solução de anti-trombina III* e 100 ml da respectiva diluição do padrão e amostra. Homogeneizar evitando a formação de bolhas. Para outra série de 16 tubos, identificados na seqüência P1, P2, P3, P4, A1, A2, A3, A4, A1, A2, A3, A4, P1, P2, P3, P4, e colocados em banho maria a 37 °C por 1 minuto, transferir 25 ml da respectiva mistura. Adicionar a cada tubo 50 ml da solução de fator Xa bovino e registrar o tempo. Incubar por, exatamente, 2 minutos e, então, adicionar 100 ml da solução de substrato cromogênico. Exata-

mente 4 minutos após, interromper a reação adicionando 100 ml da solução de *ácido acético 0,35 M*. Proceder à leitura espectrofotométrica a 405 nm (V.2.14.-3). Determinar previamente a atividade amidolítica do branco, que deve ser também incluído no ensaio, usando *tampão tris(hidroximetil)aminometano cloreto de sódio pH 7,4* em substituição às *soluções padrão* e *amostra*. As leituras do branco não devem apresentar diferenças significativas.

Elaborar a reta de regressão das absorvâncias em relação ao logaritmo da concentração de heparina na *solução padrão* e determinar a atividade anti-fator Xa da amostra. Calcular a potência da amostra em Unidades Internacionais de atividade anti-fator Xa por mililitro usando o método estatístico descrito sob ensaios indiretos quantitativos (VI.5).

Expressar o resultado da atividade anti-fator Xa da amostra como porcentagem da concentração de heparina avaliada através da *determinação da potência*. Calcular a porcentagem de atividade anti-fator Xa pela equação:  $100 \times (A/B)$ , em que *A* é a atividade anti-fator Xa, e *B* é a potência anticoagulante da amostra avaliada através da *determinação da potência*, em porcentagem. A atividade deve ser, no mínimo, 80% e, no máximo, 120%.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio biológico de heparina* (V.5.2.6), utilizando o *Método A*, ou, alternativamente, o *Método B*.

#### DOSEAMENTO

**Nitrogênio** (V.3.4.2 – Método I). No mínimo 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.

**Sódio**, 9,5% a 12,5% de sódio determinado conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13 – Método I).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, à temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## HEPARINA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de heparina sódica em água para injetáveis. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da potência declarada de heparina sódica.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Prolonga o tempo para a coagulação de sangue recém coletado.

B. Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1-5).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (V.2.19). 5,0 a 7,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade** (V.5.1.1). Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas** (V.5.1.9). No máximo 0,03 UE/UI de heparina.

## ATIVIDADE ANTI-FATOR XA

Proceder conforme descrito em *Atividade anti-fator Xa* na monografia de *Heparina sódica*. No mínimo, 80% e, no máximo, 120%.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Ensaio biológico de heparina* (V.5.2.6), utilizando o *Método A*, ou, alternativamente, o *Método B*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes para dose única ou multidose, em vidro tipo I.

## 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% a 0,90% (p/V).

**Fenol.** No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio e proteínas.** No máximo 0,3% (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 0,2% (p/V).

A preparação é distribuída assepticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produ-

to 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.** A *Determinação da potência* em animais suscetíveis pode ser utilizada para identificação do produto, conforme descrito na monografia da amostra correspondente.

### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 6,0 a 7,0

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### 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 solução difenilcarbazona-azul de bromofenol e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,2 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 NaCl. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70% e 0,90% (p/V).

**Fenol.** 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-aminofenazona a 0,1% (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 as leituras das absorvâncias 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 de calibração 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. No máximo 0,35% (p/V).

**Nitrogênio protéico e proteínas (V.3.4.2).** 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 pela equação:

$$\% \text{ de sólidos totais} = \frac{B}{C} \times 100$$

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 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 (V.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste. Utilizar somente o método de filtração por membrana, que deve ter porosidade nominal não maior do que 0,45 µm.

**Pirrogênicos (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg e não reutilizar os animais usados no teste.

## 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 de controle nacional.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.1. INDICADORES

##### Solução de difenilcarbazona-azul de bromofenol SI

*Preparação* - Em balão volumétrico de 25 ml, dissolver 12 mg de difenilcarbazona e 12,5 mg de azul de bromofenol em 15 ml de etanol. Completar o volume com etanol e acondicionar a solução em frasco âmbar à temperatura de 4 °C a 8 °C.

#### XII.4. TAMPÕES

##### Tampão borato - pH 9,0

*Preparação* - Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*, preparadas como se segue.

*Solução A*: dissolver 6.18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

*Solução B*: dissolver 2 g de hidróxido de sódio e completar o volume para 500 ml.

## SORO ANTIBOTRÓPICO

### *Immunoserum bothropicum*

O soro antibotrópico é 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 de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg de veneno de referência de *B. jararaca*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *B. jararaca*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 p/V, com solução fisiológica 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 métodos estatísticos comprovados (probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitadas). A faixa de resposta (porcentagem de mortes) deve estar compreendida entre 10% e 90%, 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 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 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 métodos estatísticos já citados anteriormente. A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação li-

near. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a potência em miligramas por mililitro, utilizando a equação:

$$\text{Potência (mg/ml)} = \frac{Tv-1}{DE_{50}} \times DL_{50} \text{ do veneno}$$

em que

Tv = número de DL<sub>50</sub> utilizadas por camundongo na dose teste de veneno.

O título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizados por 1 ml da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTRÓPICO-CROTÁLICO

*Immunoserum bothropicum-crotalicum*

O soro antibotrópico-crotálico 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 teste prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 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* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca* e *C. durissus terrificus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

### 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*.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

**Fração botrópica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

**Fração crotálica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro anticrotálico*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTRÓPICO-LAQUÉTICO

### *Immunoserum bothropicum-laqueticum*

O soro antibotrópico-laquetico é 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*. Cumpre com as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 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. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

**Fração botrópica.** Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

**Fração laquetica.** 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*.

*Determinação da potência do soro:* proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprido o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIBOTULÍNICO

### *Immunoserum botulinicum*

O soro antibotulínico é 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*. Cumpre 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* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos as toxinas tipos A, B e E produzidas pelo *C. botulinum*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo a determinação da 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 botulínicas 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)* na monografia de *Soro antitético para uso humano*, ou extrapolando os valores para L+ ou L+/100.

*Determinação da potência do soro:* diluir a toxina botulínica de referência para uma dose de 10L+/10, com solução fisiológica tamponada glicerinada a 1% (V/V). Em 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 as misturas a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 18 a 22 g, por via subcutânea, com volume de 0,5 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 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, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

## ROTULAGEM

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

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*. Cumpre com as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *C. durissus terrificus*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *C. durissus terrificus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 *C. d. terrificus*. 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 antiofídico*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antiofídico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir 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*. Cumpre as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina do *C. diphtheriae*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descritos 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 de referência para 10 UI/ml, com solução fisiológica a 0,85% (p/V). Diluir a toxina para concentração conhecida, com solução fisiológica contendo 1% (p/V) de peptona. Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e volume constante da antitoxina de referência diluída. Igualar os volumes com solução fisiológica peptonada 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 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 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 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+. Em uma série de tubos de ensaio, distribuir volumes variáveis da amostra. Adicionar 1,0 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, para se verificar a validade da prova e estabelecer correlação na deter-

minação da potência. Calcular a potência da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTIELAPÍDICO

### *Immunoserum elapidicum*

O soro antielapídico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*. Cumpre as especificações e testes descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *M. frontalis*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *M. frontalis*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 *Micrurus frontalis*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% ( $DL_{50}$ ).

*Determinação da  $DL_{50}$  de veneno*: proceder conforme descrito em *Determinação da  $DL_{50}$  de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### 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*. Cumpre as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,0 mg de veneno de referência de *Tityus serrulatus*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *T. serrulatus*.

**B.** A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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% ( $DL_{50}$ ).

*Determinação da  $DL_{50}$  de veneno:* proceder conforme descrito em *Determinação da  $DL_{50}$  de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico*.

*Determinação da potência do soro:* proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTI-RÁBICO

### *Immunoserum rabicum*

O soro anti-rábico 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 celular ou tecido nervoso de animais distintos daqueles utilizados na preparação da vacina contra a raiva de uso humano. Cumpre as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 200 UI.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 desafiadora 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 desafiador*: cepa CVS (challenge virus standard), de Dose Letal 50% ( $DL_{50}$ ) conhecida.

*Determinação da  $DL_{50}$* : efetuar diluições decimais sucessivas de vírus com solução de água des-

tilada contendo 2% (V/V) de soro normal de origem animal ou 0,75% (p/V) de albumina bovina. Homogeneizar e inocular, por via intracranial, um volume de 30 ml de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais por 14 dias após a inoculação e considerar o número de mortos de raiva após o quinto dia de observação. Os animais mortos antes do quinto dia são descartados do teste. Calcular a  $DL_{50}$  por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de morte) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear.

*Determinação da potência do soro*: efetuar diluições sucessivas da amostra, com o mesmo diluente descrito na *Determinação da  $DL_{50}$* , 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 desafiador para que contenha 150 a 300  $DL_{50}$  iniciais, utilizando-se o mesmo diluente. Adicionar em cada um dos quatro tubos já contendo soro, o mesmo volume da diluição de desafiador, de maneira que sejam obtidas diluições dobradas de vírus (75 a 150  $DL_{50}$ ) da amostra em teste. Homogeneizar as misturas. Proceder de maneira idêntica para o soro de referência. Paralelamente, para determinar o número real de  $DL_{50}$  utilizado como desafiador, preparar quatro diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente, a partir da diluição utilizada como desafiador. Distribuir um volume constante de diluente em cada um de quatro tubos de ensaio e transferir para cada tubo, iniciando pela diluição desafiadora, o mesmo volume de cada uma das diluições seriadas de vírus. Homogeneizar, obtendo diluições dobradas do vírus desafiador. Incubar as misturas de soros mais vírus e vírus mais diluente em banho-maria a 37 °C, por 90 minutos. Inocular, por via intracranial, um volume de 30 ml de cada mistura em grupos de, pelo menos, oito camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos em cada mistura. Os animais mortos antes do quinto dia após a inoculação não devem ser considerados para o cál-

culo da potência. Calcular as doses efetivas 50% ( $DE_{50}$ ) da amostra e do soro de referência, assim como a  $DL_{50}$  do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (por-

centagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. A potência é determinada pela equação:

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{DE_{50} \text{ do soro de referência}}{DE_{50} \text{ da amostra em teste}} \times \text{concentração em UI/ml do soro de referência}$$

Quando se refere o valor da potência (UI/ml), deve ser citado o número de  $DL_{50}$  real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a  $DL_{50}$  calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## SORO ANTITETÂNICO PARA USO HUMANO

### *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*. Cumpre as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste *A de Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina de *C. tetani*.

**B.** A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* 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*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 dis-

tribuído 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 1% (p/V) de peptona. 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 cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, com 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 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+/10. Em 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 cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por

via subcutânea, com 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 da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$\text{Potência (UI/ml)} = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do 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.

## TOXÓIDE TETÂNICO ADSORVIDO

*Toxoidum tetanicum adsorbatum*

O toxóide 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 flocculação (Lf/ml) é avaliado, utilizando a técnica de Ramon.

**Limite de flocculação – 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 flocculação 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.

A toxina é purificada por métodos físicos ou químicos e submetida aos controles de Lf/ml e pH.

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.

**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.

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.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**Timerosal.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,0 a 7,0.

**Atividade imunogênica.** No mínimo 2 UI/ml ou 40 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

**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.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) 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, 1.000 Lf/mg de nitrogênio protéico.

**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. Apesar os animais no 1º, 2º, 7º, 14º e 21º dia. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação tetânica e devem ter ganho de peso.

O toxóide tetânico é preparado pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de determinada quantidade de anatoxina. Uma dose para uso humano não contém mais do que 25 Lf. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

#### 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 toxóide tetânico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada por 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. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.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.

**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*.

#### DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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 mis-

tura, 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 ( $DE_{50}$ ) da amostra e da antitoxina de referência são determinados mediante método estatístico comprovado que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, 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 =  $DE_{50}$  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.

**B. Por Desafio em camundongos.** Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxóide 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 toxóide 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  $DL_{50}$ /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  $DL_{50}$ /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 toxóide 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 quando 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 =  $DE_{50}$  do toxóide de referência;

B =  $DE_{50}$  da amostra;

C = UI/dose individual humana do toxóide 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 toxóide 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 toxóide 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 toxóide 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/dose individual humana;

A =  $DE_{50}$  do toxóide de referência;

B =  $DE_{50}$  da amostra;

C = UI/dose individual humana do toxóide 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.

## VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO INFANTIL (DT)

*Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum*

A vacina antidiftérica e antitetânica é 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 *Toxóide 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.

### 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.

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.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**Timerosal.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,0 a 7,0.

**Atividade Imunogênica.** No mínimo 2 UI/ml ou 30 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

**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.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) 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.

**Reversão de toxicidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação diftérica e devem apresentar ganho de peso.

**Componente tetânico:** a anatoxina tetânica cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

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. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

## 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 toxóide 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. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

**Componente tetânico.** Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

## CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19), 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (V.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.

**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*.

## DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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<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, logitos ou transformações angulares). Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

- 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. 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 toxóide 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 toxóide 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<sub>50</sub>/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 de desafio, efetuar diluição 1:100 a partir da solução de toxina que contém 100 DL<sub>50</sub>/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. Nem todos os animais de controle do desafio inoculados devem morrer. Calcular as Doses Efetivas 50% (DE<sub>50</sub>) da amostra em teste e do toxóide 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 (percentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, 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<sub>50</sub> do toxóide de referência;  
 B = DE<sub>50</sub> da amostra;  
 C = UI/dose individual humana do toxóide 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 às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide 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 ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÂNICA E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)

*Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis adsorbatum*

A vacina tríplice (DTP) é 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 antidiftérica e antitetânica adsorvida uso 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 ressuspensas 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.

**Formaldeído residual.** No máximo 200 ppm.

**pH.** 6,7 a 7,4.

**Determinação de atividade imunogênica.** No mínimo 4 UI/dose.

**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.

**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<sup>6</sup> unidades opacimétricas, quando examinado por fotometria, utilizando filtro verde, ao comprimento de onda de 530 nm. Tal grau de opacidade corresponde aproximadamente a 10<sup>9</sup> 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:

$$UOp/ml = \frac{\text{volume final da amostra diluída}}{\text{volume inicial}} \times 10$$

**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.

**Fator promotor da linfocitose (LPP).** 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.

**Toxicidade específica.** Diluir a amostra em solução fisiológica para concentração máxima correspondente a 20 UOP/ml. 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.

A vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis 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. Para o componente pertussis, a concentração de bactérias deve ser no máximo de 20 UOP/ml. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, pH, toxicidade inespecífica, formaldeído residual, timerosal, alumínio, toxicidade específica e determinação de atividade imunogênica para cada componente.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

#### 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 antidiftérica e antitetânica uso infantil adsorvida*.

**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. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume** (V.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.

**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 inespecífica** (V.5.1.3). Pesas 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.

#### DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

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 à determinação de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*. No mínimo 2 UI/ml (método A). No mínimo 30 UI/dose individual humana (método B). É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico.** Proceder as determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*. No mínimo 2 UI/ml (método A). No mínimo 60 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.

**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 1% (p/V) e NaCl 0,6% (p/V), 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 2º 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 soroglutinação 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 microrganismos 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 1 000 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 UI<sup>2</sup>C/30 ml, a dose de desafio está entre 100 e 1 000 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 vacina pertussis de referência;

B = DE<sub>50</sub> da amostra;

C = UI/dose individual humana da vacina de referência.

#### 116-4 VACINA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÂNICA E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)

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 facultado 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 CONTRA HEPATITE B ADN RECOMBINANTE

### *Vaccinum hepatitis B ADN recombinatum*

A vacina contra hepatite B recombinante é suspensão de antígeno (HBsAg) purificado da superfície do vírus da hepatite B, adsorvido pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter conservante. Está, também, presente o gene S ou combinação dos genes S e pré-S2 ou dos genes S, pré-S2 e pré-S1. Tem o aspecto de suspensão opalescente que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

A vacina é produzida pela expressão do gene viral codificado para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em cepa recombinante de leveduras ou em cultura de células suscetíveis. O antígeno produzido cumpre os testes de esterilidade, retenção de plasmídeo e consistência antigênica. No caso de utilização de cultura de células de mamíferos, o antígeno produzido tem que demonstrar ausência de micoplasmas e vírus. Além disso, as células (célula hospedeira em combinação com o vetor de expressão do antígeno) utilizadas na produção são necessariamente procedentes de banco de células aprovado pela autoridade nacional de controle da qualidade.

O antígeno de superfície recombinante (HBsAg) é purificado por vários métodos físico-químicos e formulado em gel de hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio. Os controles citados a seguir são pré-requisitos para a formulação da vacina.

**ADN residual.** No mínimo 100 pg/dose individual humana.

**Proteínas.** Determinadas por método apropriado.

**Concentração antigênica.** Avaliada por método imunológico validado.

**Identificação.** Avaliada por método imunológico validado.

**Pureza.** Determinada por comparação com vacina de referência utilizando método adequado como cromatografia líquida ou SDS-PAGE. Apresenta no mínimo, 95% de proteínas do antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

**Ions inorgânicos.** Os resíduos de íons inorgânicos, provenientes de sais utilizados no processo de produção, são determinados por métodos adequados.

**Esterilidade.** Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Soro animal.** Se é utilizado soro de origem animal nos processos de produção, o resíduo de soro não é superior a 1 µl/l de vacina.

**Outros componentes.** Proteínas, lipídeos, ácido nucléico e carboidratos, também são determinados.

Antes do envase o produto é submetido a controles de adjuvante, conservante e esterilidade.

A vacina é envasada em recipientes adequados, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas à produção e seus controles, estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

**pH** (V.2.19). 5,5 a 7,4.

**Determinação de volume** (V.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.

**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*.

**Pirogênios (V.5.1.2).** Cumpre o teste. Um ensaio validado para *Endotoxina bacteriana (V.5.1.9)* poderá ser utilizado em substituição ao ensaio de *Pirogênios*. No máximo 10 UE/ml.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Preparar, no mínimo, três diluições da vacina e de uma vacina de referência em solução isotônica de cloreto de sódio, contendo o adjuvante de alumínio utilizado na vacina. Cada diluição é inoculada por via intraperitoneal, em pelo menos, 10 camundongos BALB/c de haplotipo H-2<sup>a</sup> ou H-2<sup>d</sup>. Um grupo de animais é inoculado somente com o diluente. Os animais utilizados devem ter o mesmo sexo. Após quatro a seis semanas da inoculação, anestesiá-los e sangrar todos os animais. Separar individualmente os soros e determinar a presença de anticorpos para o vírus da hepatite B por método imunoenzimático. Registrar o número de animais que demonstram

oroconversão em cada diluição e calcular a DE<sub>50</sub> (dose efetiva 50%), assim como a potência relativa por um método estatístico adequado. O ensaio é considerado válido se (a) a DE<sub>50</sub> encontrada estiver entre a menor e a maior concentração de vacina inoculada nos camundongos; (b) a análise estatística não demonstrar desvio de linearidade e paralelismo; (c) o limite de confiança da potência relativa estiver entre 30% e 300%.

O limite de confiança superior da potência relativa é, no mínimo, 1.

Métodos *in vitro* validados, tais como ensaio imunoenzimático e radio-imunoensaio, utilizando anticorpos monoclonais específicos para antígeno HBsAg, também podem ser utilizados.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO (CCL) FUENZALIDA-PALACIOS MODIFICADA

*Vaccinum rabiei ad usum humanum*

A vacina contra a raiva uso humano (CCL) Fuenzalida-Palacios modificada é apresentada sob a forma de suspensão opalescente, que contém 2% de tecido nervoso de camundongos lactentes inoculados, por via intracerebral, com cepa de vírus rábico fixo.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente de vírus que deve estar devidamente caracterizado. O lote de vírus semente não pode ter mais de cinco passagens realizadas a partir do lote semente original. Os lotes de vírus 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 cérebros de camundongos lactentes, isentos de agentes patogênicos e inoculados, no máximo, com 24 horas de vida, cujas mães tenham sido previamente mantidas em observação antes da parturição. A coleta dos cérebros é realizada até 96 horas após a inoculação e o concentrado viral da polpa cerebral é submetido aos controles para identificação viral, potência infectiva e esterilidade.

No processo de produção, é preparada suspensão intermediária de polpa cerebral de concentração conhecida e submetida à centrifugação mínima de 17 000 g por 10 minutos. O sobrenadante obtido é testado quanto à identificação viral e potência infectiva. A inativação viral é realizada por método validado. Geralmente, emprega-se beta-propiolactona a 1:4 000 ou irradiação por ultravioleta e, após a inativação, a concentração final do produto é ajustada para 2% de tecido nervoso, podendo ser adicionados agentes conservantes. Antes do envase, o produto é submetido aos controles de esterilidade, verificação da inativação viral e pH.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

F. BRAS. IV, 2003

### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,8 a 7,4.

**Determinação de volume** (V.1.2). Cumpre o teste.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Fenol.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 0,15% (1 500 ppm). É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Nitrogênio protéico** (V.3.4.2). Cumpre o ensaio. A concentração de nitrogênio não pode ser superior à do padrão de proteínas.

**Timerosal.** 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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%. Ensaio aplicado quando o produto é apresentado liofilizado.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Verificação da inativação viral.** Inocular, por via intracerebral, 10 ml da amostra em, no mínimo, 20 camundongos lactentes (5 a 10 dias) e 30 ml 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 algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder o teste de imunofluorescência. Caso este teste seja positivo, realizar os ensaios biológico e de identificação viral.

**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 identificada. 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 à coloração, circundando as impressões com substância que sirva para reter o conjugado durante o período de incubação. Pode ser empregado o 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 para 1/5 com suspensão a 20% de cérebro de camundongos não infectados (SCN). Diluir a outra alíquota da mesma forma, mas em suspensão a 20% de cérebro de camundongos infectados 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 salina tamponada fosfatada (PBS) 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 nessa mesma ordem. Não deve ser observada fluorescência; após a verificação de que os controles estão satis-

fatórios, observar as impressões do material em teste; a presença do vírus rábico no material analisado, ou seja a positividade é constatada quando se observa, 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.

*Ensaio biológico:* triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V). Centrifugar a mistura à temperatura de 2 °C a 5 °C por 10 minutos a 1 000 g. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g, por via intracerebral, em volumes de 10 ml e 30 ml, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infeção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identidade para vírus rábico.

#### 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, 18 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Reservar 30 animais não inoculados para o controle de título do vírus desafio. Fazer 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 ml que contenha de 5 a 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 ml 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 em cada mistura. Os animais mor-

tos 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 compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$AI \text{ (UI/ml)} = \frac{DE_{50} \text{ da vacina de referência}}{DE_{50} \text{ da amostra}} \times \text{UI/ml da vacina de referência}$$

em que

AI = atividade imunogênica

Quando se refere ao 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. No máximo 1 UI/dose individual humana.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO

*Vaccinum rabiei ad usum humanum*

A vacina contra a raiva uso humano é 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 1:4 000 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% (1 500 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.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Pirogênios (V.5.1.2).** Cumprir o teste. Injetar em cada coelho uma dose humana da vacina diluída 10 vezes o seu volume em solução salina estéril e apirogênica.

**Verificação da inativação viral.** Inocular, por via intracerebral, 10 ml da amostra em, no mínimo, 20 camundongos lactentes (5 a 10 dias) e 30 ml 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 algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder o teste de imunofluorescência. Caso esse teste seja positivo, realizar os ensaios biológico e de identificação viral.

**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 salina tamponada fosfatada (PBS) 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.

*Ensaio biológico:* triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada

estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V). Centrifugar a mistura à temperatura de 2 °C a 5 °C por 10 minutos a 1 000 g. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g, por via intracerebral, em volumes de 10 ml e 30 ml, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre com os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identificação para vírus rábico.

#### 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, 18 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 ml, que contenha de 5 a 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 ml 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 compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$AI \text{ (UI/ml)} = \frac{DE_{50} \text{ da vacina de referência}}{DE_{50} \text{ da amostra}} \times \text{UI/ml da vacina de referência}$$

em que

AI = atividade imunogênica

No máximo 2,5 UI/dose individual humana. Quando se refere o valor da atividade imunogênica (UI/ml), deve ser citado o número de  $DL_{50}$  real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a  $DL_{50}$  calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

#### TERMOESTABILIDADE

Incubar a amostra à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder à *Determinação da ati-*

*vidade 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 DE VÍRUS VIVOS CONTRA SARAMPO

### *Vaccinum morbillorum vivum*

A vacina contra o sarampo 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 °C por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de 36 °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.** Proceder como descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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  $\log_{10}$  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 °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 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 de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5  $\log_{10}$  CCID<sub>50</sub>; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5  $\log_{10}$  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 tem que ser, no mínimo, 10<sup>3,7</sup> CCID<sub>50</sub>/dose para a cepa Biken Cam 70 e 10<sup>3,0</sup> CCID<sub>50</sub>/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  $CCID_{50}$ .

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à determinação da potência. Incubar uma amostra da vacina a 37 °C, por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a *Determinação da potência* do produto. A vacina não pode perder mais que  $1 \log_{10} CCID_{50}$  em relação ao título determinado na amostra conser-

vada em condições adequadas de temperatura. Não pode, também, apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA ORAL CONTRA POLIOMIELITE TIPOS 1, 2 e 3 *Vaccinum poliomyelitidis 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 do envase, cada suspensão viral purificada é avaliada quanto à identificação, concentração viral, consistência da característica viral e neurovirulência em macacos suscetíveis.

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 35 °C durante 1 a 3 horas. 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.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 7 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título de cada sorotipo pelo método estimativo de Sperman & Karber.

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>6.0</sup> para o poliovírus tipo 1, 10<sup>5.0</sup> para o poliovírus tipo 2 e 10<sup>5.7</sup> para o poliovírus tipo 3. O intervalo de confiança de 95% do ensaio não

pode diferir de um fator maior do que  $10^{0,5}$  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 *Determinação da potência*. 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 *Determinação da potência*. 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

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## 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 microrganismos inativados, microrganismos 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 microrganismos 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 microrganismo da mesma espécie ou espécie antígenicamente relacionada.

### TOXÓIDES BACTERIANOS

Os toxóides 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 microrganismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxóides 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 citopato-

gênico (ECP). Além disso, alíquotas do meio de crescimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de microrganismos 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 microrganismos 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 6 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 microrganismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorigênicas 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 microrganismos 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, microrganismos atenuados, microrganismos 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. Por *Espectrometria de absorção no visível* (V.2.14). 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 solução 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 da solução 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. Por Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13).** 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 padrão e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final concentração de 2 000 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-aminofenazona 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 2,5% (V/V). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2 000 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 (V.3.4.2).** Cumpre o ensaio.

#### Timerosal

**A. Por Espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14).** Transferir 0,5 ml da amostra para funil de separação, acrescentar 4,5 ml de água bidestilada e 5 ml de solução de ácido sulfúrico 0,5 M. Adicionar 15 ml de ditizona solução diluída e agitar por cinco minutos. Recolher a parte orgânica, lavá-la com 10 ml de solução de hidróxido de amônio 0,013 M e, em seguida, com 10 ml de solução de ácido acético a 15% (V/V), agitando ao final de cada lavagem. Filtrar a fase orgânica através de papel filtro, caso ocorra opalescência. Preparar curva de calibração diluindo em água bidestilada solução padrão de timerosal, contendo 200 ppm, para concentrações de 50, 100 e 150 ppm. Transferir 0,5 ml de cada concentração para três funis de separação individuais e proceder o mesmo tratamento descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando 0,5 ml de água bidestilada no lugar da amostra. As absorvâncias da amostra e dos padrões são lidas no comprimento de onda de 480 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. As leituras dos padrões são utilizadas para construir a curva de calibração e a concentração de timerosal na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

**B. Por Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13).** 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 1 000 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 cátodo 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 (V.2.20.1), também, pode ser utilizado.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Esterilidade (V.5.1.1).** Cumpre o teste

**Pirogênios.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Toxicidade inespecífica.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Reagente de aluminon

*Preparação* - Misturar com agitação as *soluções A e B*. A mistura deve estar completamente límpida quando fria. Armazenar em frasco de polietileno, protegida da luz.

*Solução A:* dissolver 250 g de acetato de amônio em 500 ml de água bidestilada. Adicionar 40 ml de ácido acético glacial, 0,5 g de aluminon dissolvido em 50 ml de água bidestilada. 1 g de ácido benzóico dissolvido em 150 ml de 2-propanol e 225 ml de 2-propanol. Completar o volume para 1 000 ml com água bidestilada.

*Solução B:* dissolver 5 g de gelatina em 125 ml de água bidestilada quente e misturar com 250 ml de água bidestilada fria. Filtrar e completar a 500 ml com água bidestilada.

### Ditizona solução concentrada

*Preparação* - Dissolver 0,1 g de ditizona em 150 ml de tetracloreto de carbono, com agitação constante, por período de quadro a seis horas, protegendo da luz. Filtrar a solução em funil de separação e extrair a fase orgânica com porções de 50 ml de solução de hidróxido de amônio a 0,075 M. Repetir este procedimento até que a solução amoniacal deixe a fase orgânica com coloração amarelo-alaranjada. Misturar os extratos aquosos em funil de separação e extrair a fase orgânica com duas porções de 2 ml de tetracloreto de carbono, desprezando-as. Adicionar 200 ml de tetracloreto de carbono à fase aquosa e acidificar com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Coletar a fase orgânica e armazenar em frasco âmbar, contendo 10 ml de água desionizada e 1 ml de ácido sulfúrico 0,5 M.

### Ditizona solução diluída

*Preparação* - Diluir a solução concentrada de ditizona na proporção de 1:50 com tetracloreto de carbono.

### Reagente de Hantzsch

*Preparação* - Dissolver 150 g de acetato de amônio em 500 ml de água destilada contendo 3 ml de ácido acético e 2 ml de acetilacetona. Completar o volume para 1 000 ml e guardar a solução em frasco âmbar.

---

#### XII.4. TAMPÕES

##### **Tampão borato - pH 9,0**

*Preparação* - Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*.

*Solução A*: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

*Solução B*: dissolver 2 g de hidróxido de sódio e completar o volume para 500 ml.

##### **Tampão acetato**

*Preparação* - Dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 ml de água bidestilada e adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico 25% (p/V). Completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

##### **Tampão carbonato**

*Preparação* - Dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 ml de solução diluída de amônia (diluir 17,5 ml de hidróxido de amônio a 9,5% - 10,5% com 32,5 ml de água bidestilada) e completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

# ÍNDICE

## A

Absorção atômica, espectrofotometria .....	V2.13	(1988)
Ação, uso e doses .....	IV	(1988)
Acetaldeído a 100% .....	XII.2	(1988)
Acetato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Acetato de amônio .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Acetato de celulose .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) triidratado .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1% .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona .....	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável .....	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona .....	XII.2	(1988)
Acetato de etila .....	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio .....	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de potássio .....	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio .....	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila .....	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR .....	XII.2	(1988)
Acetato de zinco .....	XII.2	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Acetilacetona .....	XII.2	(1988)
Acetona .....	XII.2	(1988)
Acetona desidratada .....	XII.2	(1988)
Aciclovir .....	172	(2002)
Aciclovir, comprimidos .....	172.1	(2002)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Ácido acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido acetilsalicílico .....	173	(2002)
Ácido acetilsalicílico, comprimidos .....	173.1	(2002)
Ácido ascórbico .....	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico .....	129	(2001)
Ácido ascórbico, comprimidos .....	129.1	(2002)
Ácido ascórbico, solução injetável .....	129.2	(2002)

Ácido benzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico .....	XII.2	(1988)
Ácido bórico, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico diluído .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M SV .....	XII.3	(2000)
Ácido clorídrico 2 M .....	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido crômico .....	XII.2	(1988)
Ácido edético .....	XII.2	(1988)
Ácido esteárico .....	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido fórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3.5% em <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico 6 M .....	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico .....	XII.2	(1988)
Ácido iopanóico .....	213	(2003)
Ácido iopanóico, comprimidos .....	213.1	(2003)
Ácido láctico .....	214	(2003)
Ácido metafosfórico .....	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético SR .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido nítrico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico .....	XII.2	(1988)
Ácido oxálico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico M .....	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 M SV em ácido acético glacial .....	XII.3	(2000)
Ácido perclórico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico .....	XII.2	(1988)
Ácido salicílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sórbico .....	2	(1996)
Ácido sulfanílico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico SR .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M .....	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M SV .....	XII.3	(2000)
Ácido sulfuroso .....	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico .....	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético .....	XII.2	(1988)
Ácido undecilênico .....	215	(2003)
Ágar .....	XII.2	(1988)
Ágar .....	130	(2001)
Água, determinação .....	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação .....	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades .....	IV	(1988)

Água de bromo SR .....	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono .....	XII.2	(1988)
Águas aromáticas .....	IV	(1988)
Alaranjado de metila I .....	XIII.1	(1988)
Alaranjado de xilenol I .....	XIII.1	(1988)
Albendazol .....	131	(2001)
Albendazol, comprimidos .....	131.1	(2001)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos .....	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alcaçuz .....	75	(2000)
Álcool, determinação .....	V.3.4.8	(1988)
Álcool isopropílico .....	XII.2	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico .....	XII.2	(1988)
Algodão hidrofílico .....	216	(2003)
Alizarina I .....	XII.1	(1988)
Allura red AC ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
Alopurinol .....	132	(2001)
Alopurinol, comprimidos .....	132.1	(2001)
Alumínio, ensaio-limite .....	V.3.2.10	(2001)
Alumínio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Alumínio, titulação por complexometria .....	V.3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185 .....	XII.2	(1988)
Amaranto .....	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio .....	4	(1996)
Amarelo alimento 3 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Amarelo alimento 4 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
Amarelo crepúsculo .....	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio .....	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de dimetila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo de metanila I .....	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I .....	XII.1	(1988)
Amarelo titan I .....	XII.1	(1988)
Ambiente, animais de laboratório .....	XIII.2.2	(1988)
Amido .....	7	(1996)
Amido I .....	XII.1	(1988)
Amido SR .....	XII.2	(1988)
Amido iodetado .....	XII.1	(1988)
Amido solúvel .....	XII.2	(1988)
Amidos .....	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Aminoácidos, análise .....	V.3.4.9	(1988)
Aminofenazona .....	XII.2	(1988)
Aminofilina .....	174	(2002)
Aminofilina, comprimidos .....	174.1	(2002)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite .....	V.3.2.6	(1988)
Amônia 6 M .....	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada .....	XII.2	(1988)
Amônia SR .....	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal .....	V.4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada .....	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas .....	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	76.2	(2000)

Ampicilina .....	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas .....	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos .....	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral .....	77.3	(2000)
Ampicilina sódica .....	78	(2000)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável .....	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas .....	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos .....	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável .....	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral .....	79.4	(2000)
Análise de aminoácidos .....	V.3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos .....	V.4.2	(1988)
Análise de solubilidade por fases .....	V.2.21	(1988)
Análise de variância .....	VL5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para .....	V4.1.1	(2000)
Anexos .....	XIII	(1988)
Anidrido acético .....	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Animais de laboratório .....	XIII.2	(1988)
Anis-doce .....	80	(2000)
Anisaldefído .....	XII.2	(1988)
Anisaldefído, solução .....	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade .....	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos ..	XIII.1	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística .....	VI.10.2	(1988)
Antimoniato de meglumina .....	175	(2002)
Antimoniato de meglumina, solução injetável .....	175.1	(2002)
Antimônio(III), reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento .....	VL5.1	(1988)
Aparelhos volumétricos .....	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite .....	V.3.2.5	(1988)
Asparagina .....	XII.2	(1988)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.13	(2000)
Atropina, sulfato de .....	170	(2001)
Atropina (sulfato), solução injetável .....	170.1	(2001)
Avaliação física e química, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Azatioprina .....	217	(2003)
Azatioprina, comprimidos .....	217.1	(2003)
Azitromicina .....	218	(2003)
Azitromicina, cápsulas .....	218.1	(2003)
Azitromicina, suspensão oral .....	218.2	(2003)
Azul alimento 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Azul brilhante .....	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio .....	9	(1996)
Azul de bromofenol I .....	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I .....	XII.1	(1988)
Azul de hidroxinaftol I .....	XII.1	(1988)
Azul do nilo A1 .....	XII.1	(1988)
Azul de oracet BI .....	XII.1	(1988)
Azul de timol I .....	XII.1	(1988)

## B

Badiana .....	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor .....	IV	(1988)
Barbatimão .....	176	(2002)
Barbital .....	XII.2	(1988)
Barbital sódico .....	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bário, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bário SRA .....	XII.2	(1988)
Beladona .....	10	(1996)
Benzeno .....	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina .....	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína .....	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável .....	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável .....	85.1	(2000)
Benznidazol .....	177	(2002)
Benzoato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Benzoato de benzila .....	178	(2002)
Benzoato de benzila, loção .....	178.1	(2002)
Benzoilmetronidazol .....	179	(2002)
Benzoilmetronidazol, suspensão oral .....	179.1	(2002)
Bicarbonato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	XII.2	(1988)
Bicarbonato de sódio .....	133	(2001)
Bifalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bifalato de potássio 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos .....	V5	(1988)
Biperideno, cloridrato de .....	140	(2001)
Biperideno (cloridrato), comprimidos .....	140.1	(2001)
Bismuto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bissulfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento .....	VI.2.1	(1988)
Blue EGS (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
Boldo .....	11	(1996)
Borato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Bordeau S (veja amaranço) .....	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Bromazepam .....	180	(2002)
Bromazepam, comprimidos .....	180.1	(2002)
Brometo, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Brometo de sódio .....	219	(2003)
Brometo de iodo SR .....	XII.2	(1988)
Brometo de potássio .....	XII.2	(1988)
Bromo .....	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial .....	XII.2	(1988)
Butanol-1 .....	XII.2	(1988)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90	(2000)
Bupivacaína (cloridrato), solução injetável .....	90.1	(2000)

Bupivacaína (cloridrato) e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos .....	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável .....	12.2	(1996)

## C

Calciferol .....	XII.2	(1988)
Cálcio, ensaio-limite .....	V.3.2.7	(2001)
Cálcio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cálcio SRA .....	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Calcona I .....	XII.1	(1988)
Calêndula .....	134	(2001)
Camomila .....	13	(1996)
Canela-do-ceilão .....	86	(2000)
Capim-limão .....	220	(2003)
Cápsulas .....	IV	(1988)
Cápsulas		
Amoxicilina triidratada .....	76.1	(2000)
Ampicilina .....	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada .....	78.1	(2000)
Azitromicina .....	218.1	(2003)
Clofazimina .....	16.1	(1996)
Cloridrato de tetraciclina .....	187.1	(2002)
Diazepam .....	23.1	(1996)
Nifedipino .....	53.1	(1996)
Nitrofurantoína .....	241.1	(2003)
Tetraciclina, cloridrato de .....	187.1	(2002)
Castanha da Índia .....	221	(2003)
Captopril .....	181	(2002)
Captopril, comprimidos .....	181.1	(2002)
Carbamazepina .....	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos .....	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Carbonato de amônio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio .....	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos .....	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio .....	135	(2001)
Carbonato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado .....	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose (veja carmelose) .....	V.2.17.6	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna .....	V.2.17.6	(1988)
Carmim da cochonilha .....	14	(1996)
Carmines (veja carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Carqueja .....	182	(2002)
Carragenina .....	183	(2002)
Cáscara sagrada .....	15	(1996)
Castanha-da-Índia .....	221	(2003)
Cefazolina sódica .....	222	(2003)
Cefazolina sódica, pó para solução injetável .....	222.1	(2003)
Cefalinas .....	XII.2	(1988)

Cefoxitina sódica .....	223	(2003)
Cefoxitina sódica, pó para solução injetável .....	223.1	(2003)
Celulose .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose F <sub>54</sub> .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose G .....	V.2.17.6	(1988)
Celulose microcristalina .....	V.2.17.6	(1988)
Centela .....	89	(2000)
Chumbo, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Chumbo SRA .....	XII.2	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
CI Food Blue 1 (veja indigotina) .....	34	(1996)
CI Food Red 14 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
CI Food Red 17 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
CI Natural Green 3 (veja clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
CI Natural Red 4 (veja carmin da cochonilha) .....	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cicloexano .....	XII.2	(1988)
Cimetidina .....	136	(2001)
Cimetidina, comprimidos .....	136.1	(2001)
Cimetidina, solução injetável .....	136.2	(2001)
Cineol em drogas vegetais, determinação de .....	V.4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas (resíduos por incineração) determinação .....	V.2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.4	(2000)
Ciprofloxacino .....	137	(2001)
Ciprofloxacino, cloridrato .....	141	(2001)
Ciprofloxacino, comprimidos .....	137.1	(2001)
Ciprofloxacino, solução injetável .....	137.2	(2001)
Ciprofloxacino, solução oftálmica .....	137.3	(2001)
Citrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Citrato de lítio .....	224	(2003)
Citrato de sódio .....	XII.2	(1988)
Claritromicina .....	225	(2003)
Claritromicina, comprimidos .....	225.1	(2003)
Claritromicina, pó para suspensão oral .....	225.2	(2003)
Clofazimina .....	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas .....	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário .....	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M .....	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio .....	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (veja cloreto de mercúrio (II)) .....	XII.2	(1988)

Cloreto de metileno .....	XII.2	(1988)
Cloreto de metilrosanilíno I .....	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio .....	138	(2001)
Cloreto de potássio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio .....	139	(2001)
Cloreto de sódio 0,9% .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso .....	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico .....	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I .....	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR .....	XII.2	(1988)
Cloretos, ensaios-limite .....	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de biperideno .....	140	(2001)
Cloridrato de biperideno, comprimidos .....	140.1	(2001)
Cloridrato de bupivacaína .....	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável .....	90.2	(2000)
Cloridrato de ciprofloxacino .....	141	(2001)
Cloridrato de difenidramina .....	18	(1996)
Cloridrato de difenidramina, comprimidos .....	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral .....	18.2	(1996)
Cloridrato de dopamina .....	226	(2003)
Cloridrato de etambutol .....	19	(1996)
Cloridrato de flurazepam .....	184	(2002)
Cloridrato de flurazepam, comprimidos .....	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina .....	185	(2002)
Cloridrato de hidralazina, comprimidos .....	185.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina, solução injetável .....	185.2	(2002)
Cloridrato de hidroxilamina .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR .....	XII.2	(1988)
Cloridrato de etambutol, comprimidos .....	19.1	(1996)
Cloridrato de metoclopramida .....	142	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, comprimidos .....	142.1	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução injetável .....	142.2	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução oral .....	143.3	(2003)
Cloridrato de pilocarpina .....	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica .....	20.1	(2000)
Cloridrato de piridoxina .....	227	(2003)
Cloridrato de piridoxina, comprimidos .....	227.1	(2003)
Cloridrato de prometazina .....	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos .....	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável .....	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral .....	21.3	(1996)
Cloridrato de propranolol .....	143	(2001)
Cloridrato de propranolol, comprimidos .....	143.1	(2001)
Cloridrato de ranitidina .....	186	(2002)
Cloridrato de ranitidina, comprimidos .....	186.1	(2002)
Cloridrato de sertralina .....	228	(2003)
Cloridrato de sertralina, comprimidos .....	228.1	(2003)
Cloridrato de tetraciclina .....	187	(2002)
Cloridrato de tetraciclina, cápsulas .....	187.1	(2002)
Cloridrato de tiamina .....	188	(2002)
Cloridrato de timina, comprimidos .....	188.1	(2002)

Cloridrato de verapamil .....	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos .....	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável .....	22.2	(1996)
Clorobenzeno .....	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica .....	17	(1996)
Cobalínitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Cobre .....	XII.2	(1988)
Cobre SRA .....	XII.2	(1988)
Cobre(II), reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Cochineal Red A ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Coentro .....	189	(2002)
Colchicina .....	190	(2002)
Colchicina comprimidos .....	190.1	(2002)
Colírios .....	IV	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos .....	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência .....	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método .....	V.3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores ...	III	(2001)
Complexométricas, titulações .....	V.3.4.4	(1988)
Compressa de gase .....	229	(2003)
Comprimidos .....	IV	(1988)
Comprimidos		
Aciclovir .....	172.1	(2002)
Ácido acetilsalicílico .....	173.1	(2002)
Ácido ascórbico .....	129.1	(2002)
Ácido iopanoico .....	213.1	(2003)
Albendazol .....	131.1	(2001)
Alopurinol .....	132.1	(2001)
Aminofilina .....	174.1	(2002)
Ampicilina .....	77.2	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79.2	(2000)
Azatioprina .....	217.1	(2003)
Biperideno, cloridrato de .....	140.1	(2001)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.1	(1996)
Bromazepam .....	180.1	(2002)
Carbamazepina .....	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio .....	88.1	(2000)
Captopril .....	181.1	(2002)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.1	(2001)
Claritromicina .....	225.1	(2003)
Cloridrato de biperideno .....	140.1	(2001)
Cloridrato de difenidramina .....	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol .....	19.1	(1996)
Cloridrato de flurazepam .....	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina .....	185.1	(2002)
Cloridrato de metoclopramida .....	142.1	(2003)
Cloridrato de piridoxina .....	227.1	(2003)
Cloridrato de prometazina .....	21.1	(1996)
Cloridrato de propranolol .....	143.1	(2001)
Cloridrato de ranitidina .....	186.1	(2002)
Cloridrato de sertralina .....	228.1	(2003)
Cloridrato de tiamina .....	188.1	(2002)
Cloridrato de verapamil .....	22.1	(1996)
Colchicina .....	190.1	(2002)

Dapsona .....	91.1	(2000)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.1	(2000)
Diazepam .....	32.2	(1996)
Diclofenaco de sódio .....	144.1	(2001)
Didanosina .....	218.1	(2003)
Difenidramina, cloridrato de .....	18.1	(1996)
Difosfato de primaquina .....	92.1	(2000)
Digoxina .....	192.1	(2002)
Dipirona .....	145.1	(2001)
Eritromicina (estolato) .....	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina .....	195.1	(2002)
Etambutol, cloridrato de .....	15.1	(1996)
Etionamida .....	146.1	(2001)
Fenobarbital .....	196.1	(2002)
Flunitrazepam .....	197.1	(2002)
Flurazepam, cloridrato de .....	184.1	(2002)
Furosemida .....	152.1	(2001)
Glibenclamida .....	153.1	(2001)
Ibuprofeno .....	155.1	(2001)
Hidralazida, cloridrato de .....	185.1	(2002)
Hidroclorotiazida .....	33.1	(1996)
Lamivudina .....	200.1	(2002)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.1	(1996)
Mebendazol .....	159.2	(2002)
Metoclopramida, cloridrato de .....	142.1	(2003)
Metildopa .....	47.1	(2002)
Metronidazol .....	48.1	(1996)
Nimesulida .....	202.1	(2002)
Norfloxacino .....	162.1	(2001)
Ofloxacino .....	164.1	(2001)
Paracetamol .....	166.1	(2001)
Pefloxacino .....	167.1	(2001)
Pirazinamida .....	207.1	(2002)
Piridoxina, cloridrato de .....	227.1	(2003)
Pirimetamina .....	208.1	(2002)
Praziquantel .....	61.1	(1996)
Prednisona .....	98.1	(2000)
Primaquina, difosfato de .....	92.1	(2000)
Probenecida .....	209.1	(2002)
Prometazina, cloridrato de .....	21.1	(2001)
Propranolol, cloridrato de .....	143.1	(2001)
Ranitidina, cloridrato de .....	186.1	(2002)
Sertralina, cloridrato de .....	228.1	(2003)
Sulfadiazina .....	111.1	(2000)
Sulfametoxazol e trimetoprima .....	251.1	(2003)
Sulfato de salbutamol .....	252.1	(2003)
Sulfato ferroso .....	69.1	(1996)
Tartarato de metoprolol .....	256.1	(2003)
Tiabendazol .....	211.1	(2002)
Tiamina, cloridrato de .....	188.1	(2002)
Verapamil, cloridrato de .....	22.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório .....	XIII.2.1	(1988)
Conservação .....	IV	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis .....	V.5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos .....	VIII.2	(1988)

Corante BVF .....	XIII.1	(1988)
Corantes .....	IV	(1988)
Corantes, substâncias .....	XI	(1988)
Cor de líquidos .....	V.2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.2	(1988)
Cravo-da-índia .....	191	(2002)
Crems .....	IV	(1988)
<i>o</i> -Cresol .....	XII.2	(1988)
Cristal violeta .....	XII.1	(1988)
Cromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Cromatografia .....	V.2.17	(1988)
Cromatografia a gás .....	V.2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada .....	V.2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna .....	V.2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel .....	V.2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão .....	V.2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento .....	VI.2.1	(1988)

## D

Dapsona .....	91	(2000)
Dapsona, comprimidos .....	91.1	(2000)
Definições .....	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades .....	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação .....	V.2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades .....	IV	(1988)
Descrição de substância .....	IV	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2	(1988)
Desintegração, testes .....	V.1.4	(1988)
Dessecação até peso constante .....	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda .....	V.2.9	(1988)
Dessecador .....	IV	(1988)
Determinação da absorção .....	V.6.4	(2003)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais .....	V.4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa .....	V.2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos .....	V.3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós .....	V.2.11	(1988)
Determinação da massa .....	V.2.1	(1988)
Determinação da metoxila .....	V.3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação .....	V.2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento .....	V.2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação .....	V.2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão .....	V.2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade .....	V.2.7	(1988)
Determinação de água .....	V.2.20	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais .....	V.4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação .....	IV	(1988)

Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos .....	V3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais .....	V4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração) .....	V2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais .....	V4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos .....	V3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais .....	V4.2.2	(2000)
Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos .....	V4.3.1	(2000)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl .....	V3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais .....	V4.2.6	(2000)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais .....	V4.2.7	(2000)
Determinação de peso em formas farmacêuticas .....	V.1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos .....	V.1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais .....	V4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)
Determinação do álcool .....	V3.4.8	(1988)
Determinação do comprimento da fibra .....	V6.5	(2003)
Determinação do cineol em drogas vegetais .....	V4.2.8	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre .....	V3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos .....	V3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais .....	V4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais .....	V4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos .....	V3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos .....	V3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais .....	V4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos .....	V3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos .....	V3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração .....	V2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos .....	V3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos .....	V3.3.8	(1988)
Determinação do pH .....	V2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico .....	V2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos .....	V3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais .....	V.1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas .....	V.1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas .....	V.1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos .....	V3.3	(1988)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), comprimidos .....	45.1	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução injetável .....	45.2	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução oral .....	45.3	(1996)
Diacetato de clorexidina .....	XII.2	(1988)
Dextrose (veja glicose) .....	XII.2	(1988)
Diâmetro de suturas .....	V6.2	(2003)
Diazepam .....	23	(1996)
Diazepam, cápsulas .....	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos .....	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável .....	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral .....	23.4	(1996)
Diazotação, titulações .....	V3.4.1	(1988)
Diclofenaco sódico .....	144	(2001)
Diclofenaco sódico, comprimidos .....	144.1	(2001)
Dicloreto de etileno .....	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão .....	XII.3	(2001)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico .....	XII.2	(1988)

Dicromato de potássio .....	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Didanosina .....	230	(2003)
Didanosina, comprimidos .....	230.1	(2003)
Dietilamina .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata .....	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Difenidramina, cloridrato de .....	18	(1996)
Difenidramina (cloridrato), comprimidos .....	18.1	(1996)
Difenidramina (cloridrato), solução oral .....	18.2	(1996)
Difenilcarbazida .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I .....	XII.1	(1988)
Difenilcarbazida SR .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona .....	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I .....	XII.1	(1988)
Difosfato de primaquina .....	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos .....	92.1	(2000)
Difalato de potássio 0,05 M (veja bifalato) .....	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico .....	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico .....	VI.10.1	(1988)
Digoxina .....	192	(2002)
Digoxina, comprimidos .....	192.1	(2002)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico .....	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Dimetilformamida .....	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	XII.2	(1988)
Dioxana .....	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação .....	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre .....	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês .....	XII.2	(1988)
Dióxido de silício .....	231	(2003)
Dipirona .....	145	(2001)
Dipirona, comprimidos .....	145.1	(2001)
Dipirona, solução injetável .....	145.2	(2001)
Dipirona, solução oral .....	145.3	(2001)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas .....	VI.1.5	(1988)
Ditol .....	XII.2	(1988)
Ditol SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona .....	XII.2	(1988)
Ditizona SR .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol .....	XII.2	(1988)
Ditizona 0,002% em tetracloro de carbono .....	XII.2	(1988)
Doses .....	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas .....	IV	(1988)
Drágeas		
Nitrofurantóina .....	241.2	(2003)
Drogas vegetais, métodos de análise .....	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina .....	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos .....	VI.1.3.1	(1988)
<b>E</b>		
Edetato dissódico .....	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M .....	XII.2	(1988)

Edetato dissódico 0,05 M SV .....	XII.3	(1988)
Eletroforese .....	V.2.22	(1988)
Elixires .....	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento .....	IV	(1988)
Emissão atômica, espectrofotometria .....	V.2.23	(2001)
Emulsões .....	IV	(1988)
Endotoxinas bacterianas .....	V.5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste .....	V.5.1.9	(1996)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina .....	V.5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital .....	V.5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina .....	V.5.2.15	(2003)
Ensaio biológico de glucagon .....	V.5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina .....	V.5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica .....	V.5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica .....	V.5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina .....	V.5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de heparina pelo método da inibição de coagulação do plasma ovino .....	V.5.2.6.1	(2003)
Ensaio biológico de heparina pelo método de tempo de tromboplastina parcial ativada .....	V.5.2.6.2	(2003)
Ensaio biológico de insulina .....	V.5.2.3	(1988)
Ensaio biológico de lipressina .....	V.5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina .....	V.5.2.11	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina .....	V.5.2.1	(2003)
Ensaio biológico de somatotrofina .....	V.5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina .....	V.5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina .....	V.5.2.13	(2003)
Ensaio-limite para alumínio .....	V.3.2.10	(2001)
Ensaio-limite para amônia .....	V.3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio .....	V.3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cálcio .....	V.3.2.7	(2001)
Ensaio-limite para cloretos .....	V.3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro .....	V.3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para fosfatos .....	V.3.2.11	(2001)
Ensaio-limite para magnésio .....	V.3.2.8	(2001)
Ensaio-limite para magnésio e metais alcalinos-terrosos .....	V.3.2.9	(2001)
Ensaio-limite para metais pesados .....	V.3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para purezas inorgânicas .....	V.3.2	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos .....	V.3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar .....	V.5.2.17.1	(1988)
Ensaio microbiológico por turbidimetria .....	V.5.2.17.2	(1988)
Ensaio químicos .....	V.3.4	(1988)
Ensaio biológicos .....	V.5.2	(1988)
Ensaio biológicos, precisão .....	IV	(1988)
Ensaio biológicos, procedimentos estatísticos .....	VI	(1988)
Ensaio diretos .....	VI.4	(1988)
Ensaio estatísticos, exemplos .....	VI.10	(1988)
Ensaio indiretos quantitativos .....	VI.5	(1988)
Ensaio indiretos "tudo ou nada" .....	VI.7	(1988)
Ensaio-limite para impurezas inorgânicas .....	V.3.2	(1988)
Eosina Y .....	XII.1	(1988)
Eosina Y I .....	XII.1	(1988)
Epinefrina .....	232	(2003)
Entromicina .....	193	(2002)

Eritromicina, estolato de .....	195	(2002)
Eritromicina (estolato), comprimidos .....	195.1	(2002)
Eritromicina (estolato) suspensão oral .....	195.2	(2002)
Eritrosina .....	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio .....	25	(1996)
Eritrosina sódica ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12	(1996)
Escopolamina (butilbrometo), solução injetável .....	12.1	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica .....	V.2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho .....	V.2.14	(1988)
Espectrofotometria de emissão atômica .....	V.2.23	(2001)
Espectrofotometria de fluorescência .....	V.2.15	(1988)
Espinheira-santa .....	194	(2002)
Espíritos .....	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas .....	VI.10	(1988)
Estearato de metila .....	XII.2	(1988)
Estearato de magnésio .....	26	(1996)
Éster, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste .....	V.5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos .....	X	(1988)
Esterilização pelo calor .....	X.1.1.1	(1988)
Esterilização pelo óxido de etileno .....	X.1.2.1	(1988)
Esterilização por radiação .....	X.1.1.2	(1988)
Esterilização por filtração .....	X.1.1.3	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa .....	V.3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação .....	V.3.1.2	(1988)
Estévia .....	233	(2003)
Estimativa da potência e limites de confiança .....	VI.5.4	(1988)
Estimativa de erro residual .....	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação .....	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina .....	XII.2	(1988)
Estolato de eritromicina .....	195	(2002)
Estolato de eritromicina, comprimidos .....	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina, suspensão oral .....	195.2	(2002)
Estreptomomicina, sulfato de .....	112	(2000)
Estreptomomicina (sulfato), pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Estrôncio SRA .....	XII.2	(1988)
Etambutol, cloridrato de .....	19	(1996)
Etambutol (cloridrato), comprimidos .....	19.1	(1996)
Etanol .....	XII.2	(1988)
Etanol absoluto .....	XII.2	(1988)
Éter de petróleo .....	XII.2	(1988)
Éter etílico .....	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório .....	XIII.2.5	(1988)
Eucalipto .....	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência .....	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto .....	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada" .....	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos .....	VI.10	(2003)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos .....	VI.10.2	(1988)
Extratos .....	IV	(1988)
Extrato alcoólico de drogas vegetais .....	V.4.2.10	(2000)
Extratos fluidos .....	IV	(1988)

Extratos moles .....	IV	(1988)
Extratos secos .....	IV	(1988)

**F**

Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Farmacognosia, métodos .....	V.4	(1988)
FD & C Blue nº 1 (veja azul brilhante) .....	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 (veja indigotina) .....	34	(1996)
FD & C Red nº 2 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)
FD & C Red nº 3 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
FD & C Red nº 40 (veja vermelho 40) .....	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 (veja tartrazina) .....	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.15	(1988)
Fenobarbital .....	196	(2002)
Fenobarbital, comprimidos .....	196.1	(2002)
Fenobarbital, solução oral .....	196.2	(2002)
Fenol .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína .....	XII.2	(1988)
Fenoltaleína I .....	XII.1	(1988)
Fenoltaleína 0,1% .....	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação .....	V.3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas .....	V.3.1.6	(1988)
2-Fenoxietanol .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite .....	V.3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Ferroso, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fita adesiva .....	234	(2003)
Fitofármacos, (veja preparo de material vegetal) .....	4.1	(1988)
Flunitrazepam .....	197	(2002)
Flunitrazepam, comprimidos .....	197.1	(2002)
Flunitrazepam, solução injetável .....	197.2	(2002)
Fluoreto de cálcio .....	XII.2	(1988)
Fluoreto de sódio .....	151	(2001)
Fluoreto de sódio, solução oral .....	151.1	(2002)
Fluorescência, espectrofotometria .....	V.2.15	(1988)
Flurazepam, cloridrato de .....	184	(2002)
Flurazepam (cloridrato), comprimidos .....	184.1	(2002)
Formaldeído .....	XII.2	(1988)
Formamida .....	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso .....	V.1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume .....	V.1.2	(1988)
Fórmula química .....	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Fosfato de potássio monobásico .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR .....	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado .....	XII.2	(1988)

Fosfato equimolal 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Fosfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.11	(2001)
Friabilidade, determinação em comprimidos .....	V.1.3.2	(1988)
Frutose .....	XII.2	(1988)
Frutose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Funcho .....	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos .....	VI.2	(1988)
Furosemida .....	152	(2001)
Furosemida, comprimidos .....	152.1	(2001)
Furosemida, solução injetável .....	152.3	(2001)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa .....	V.2.2	(1988)

## G

Galactose .....	XII.2	(1988)
Galactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Gaze de petróleo .....	235	(2003)
Géis .....	IV	(1988)
Gelborange S ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Gelatina .....	XII.2	(1988)
Genciana .....	94	(2000)
Generalidades .....	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório .....	XIII.2.4	(1988)
Glibenclâmida .....	153	(2001)
Glibenclâmida, comprimidos .....	153.1	(2001)
Glicerina .....	95	(2000)
Glicerina, supositórios .....	95.1	(2002)
Glicerol .....	XII.2	(1988)
Glicerol .....	95	(2000)
Glicerol, supositórios .....	95.1	(2002)
Glicose .....	28	(2001)
Glicose .....	XII.2	(1988)
Glicose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos .....	VI.1	(1988)
Glucagon, ensaio biológico .....	V.5.2.5	(1988)
Goiabeira .....	198	(2002)
Gonadorelina, ensaio biológico .....	V.5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica .....	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável .....	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico .....	V.5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico .....	V.5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações .....	V.3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação .....	V.2.11	(1988)
Guaraná .....	236	(2003)

## H

Hamamélis .....	30	(1996)
Heparina cálcica .....	31	(2003)
Heparina cálcica, solução injetável .....	31.1	(2003)
Heparina, ensaio biológico .....	V.5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica .....	XII.2	(1988)

Heparina sódica .....	32	(2003)
Heparina sódica, solução injetável .....	32.1	(2003)
Heptano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Heptano .....	XII.2	(1988)
Hexano .....	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Hexano .....	XII.2	(1988)
Hidralazina, cloridrato de .....	185	(2002)
Hidralazina (cloridrato), comprimidos .....	185.1	(2002)
Hidralazina (cloridrato), solução injetável .....	185.2	(2002)
Hidraste .....	96	(2000)
Hidrato de cloral .....	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida .....	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos .....	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 °C .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de magnésio .....	154	(2001)
Hidróxido de potássio .....	237	(2003)
Hidróxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio .....	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.16	(1988)
Hidroxitolueno butilado .....	XII.2	(1988)
Hipoclorito de sódio, solução diluída .....	199	(2002)
Hipofosfito de sódio .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Histamina, teste para .....	V.5.1.5	(1988)
Histórico .....	II	(1988)
Hormônio do crescimento ( <i>veja</i> somatotrofina) .....	V.5.2.16	(1988)

## I

Ibuprofeno .....	154	(2001)
Ibuprofeno, comprimidos .....	154.1	(2001)
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.5	(1988)
Identificação, reações .....	V.3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral .....	V.5.1.7	(1988)
Imidazol .....	XII.2	(1988)
Impurezas .....	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite .....	V.3.2	(1988)
Incineração até peso constante .....	IV	(1988)
Indicadores .....	XII	(1988)
Indicadores biológicos .....	X.2	(1988)

Indicadores, generalidades .....	IV	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.9	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.13	(2000)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação .....	V.2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.8	(1988)
Índigo carmim ( <i>veja</i> indigotina) .....	34	(1996)
Indigotina .....	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio .....	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção .....	V.2.14	(1988)
Injetáveis .....	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra ( <i>veja</i> insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina .....	38	(1996)
INS 102 ( <i>veja</i> tartrazina) .....	70	(1996)
INS 110 ( <i>veja</i> amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
INS 120 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
INS 123 ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
INS 124 ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
INS 127 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
INS 129 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
INS 133 ( <i>veja</i> azul brilhante) .....	8	(1996)
INS 141 ii ( <i>veja</i> clorofilina cupro-sódica) .....	17	(1996)
Insulina .....	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) ( <i>veja</i> insulina) .....	36	(1996)
Insulina, duração do efeito .....	V.5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico .....	V.5.2.3	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado) .....	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada) .....	VI.10.3	(1988)
Insulina humana .....	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável .....	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão de) .....	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de .....	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de) .....	38	(1996)
Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zíncica (cristalina) suspensão de) .....	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
Insulina zíncica (cristalina), suspensão de .....	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de ( <i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão injetável de) .....	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de .....	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância .....	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio .....	238	(2003)
Iodeto de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> ( <i>veja</i> modelo do potássio SR) .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercuríco alcalino .....	XII.2	(1988)

Iodeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético .....	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.10	(1988)
Iodo .....	XII.2	(1988)
Iodo SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR .....	XII.2	(1988)
Iodo 0,01 <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Iodo 0,05 <i>M</i> SV .....	XII.3	(2000)
Iodobismutato de potássio .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético .....	XII.2	(1988)
Iodo 1% em etanol .....	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação .....	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha .....	41	(1996)
Irganox 1010 .....	XII.2	(1988)
Irganox 1076 .....	XII.2	(1988)
Irganox P S 800 .....	XII.2	(1988)
<b>J</b>		
Jaborandi .....	42	(1996)
<b>K</b>		
Karl-Fischer, reagente .....	V.2.20.1	(1988)
Kieselguhr G .....	V.2.17.6	(1988)
Kieselguhr H .....	V.2.17.6	(1988)
<b>L</b>		
Lactato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lactose .....	43	(1996)
Lactose .....	XII.2	(1988)
Lactose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Lamivudina .....	200	(2002)
Lamivudina, comprimidos .....	200.1	(2002)
Lanatosídeo C .....	156	(2001)
Lanolina anidra .....	44	(1996)
Laurato de metila .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Lecitina .....	XII.2	(1988)
Lidocaína .....	157	(2001)
Limites de confiança e potência média ponderada .....	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos .....	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas .....	IV	(1988)
Lipressina, ensaio biológico .....	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor .....	V.2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Lítio SRA .....	XII.2	(1988)
Loções .....	IV	(1988)
Loções		
Benzoato de benzila .....	178.1	(2002)

## M

Macela .....	158	(2001)
Macrogol 300 .....	XII.2	(1988)
Magnésio, ensaio-limite .....	V.3.2.8	(2001)
Magnésio e metais alcalinos terrosos, ensaio limite .....	V.3.2.9'	(2001)
Magnésio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Magnésio SRA .....	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Magneson .....	XII.2	(1988)
Magneson I .....	XIII.1	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos .....	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável .....	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral .....	45.3	(2001)
Malva .....	97	(2000)
Manitol .....	46	(1996)
Massa atômica relativa .....	IV	(1988)
Massas atômicas, símbolos e nomes .....	XIII.3	(1988)
Massa, determinação .....	V.2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem .....	IV	(1988)
Material para cromatografia .....	V.2.17.6	(1988)
Material plástico .....	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes .....	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC) .....	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes .....	IX.1	(1988)
Mebendazol .....	159	(2001)
Mebendazol, suspensão oral .....	159.1	(2001)
Mebendazol, comprimidos .....	159.2	(2002)
Médias móveis .....	VI.6	(2003)
Medicamentos pressurizados .....	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses .....	IV	(1988)
Medidas de pressão .....	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações .....	V.3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.3	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.11	(1988)
Merbromina .....	I.60	(2001)
Mercúrio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercúrio I, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercúrio II, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Mercúrio .....	XII.2	(1988)
Mercúrio SRA .....	XII.2	(1988)
Metabissulfito sódico .....	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite .....	V.3.2.3	(1988)
Metanol .....	XII.2	(1988)
Metenamina .....	XII.2	(1988)
Metilbrometo de homatropina .....	239	(2003)
Metildopa .....	47	(2002)
Metildopa, comprimidos .....	47.1	(2002)
Metilparabeno .....	161	(2001)
Metoclopramida, cloridrato de .....	142	(2001)

Metoclopramida (cloridrato), comprimidos .....	142.1	(2003)
Metoclopramida (cloridrato), solução injetável .....	142.2	(2003)
Metoclopramida (cloridrato), solução oral .....	142.3	(2003)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água .....	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos .....	V5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio .....	V.3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água .....	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Métodos químicos .....	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água .....	V.2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma ...	XIII.1	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Métodos de análise .....	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem .....	V.4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais .....	V.4.2	(2000)
Métodos de esterilização .....	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia .....	V4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa .....	V.4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha .....	V.4.2.2	(2000)
Métodos de preparação .....	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos .....	V2	(1988)
Métodos físicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, identificação .....	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização .....	X.1.1	(1988)
Metoxiazobenzeno .....	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR .....	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio .....	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Metoxila, determinação .....	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol .....	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos .....	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos ....	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios .....	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem .....	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila .....	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR .....	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador .....	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio .....	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR .....	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano .....	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano .....	50	(1996)
Monoleato de sorbitano .....	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano .....	52	(1996)
<b>N</b>		
1-Naftilamina .....	XII.2	(1988)
2-Naftol .....	XII.2	(1988)
2-Naftol SR .....	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzeína I .....	XII.1	(1988)

1-Naftolftaleína I .....	XII.1	(1988)
Naphтол Rot S( <i>veja</i> amaranto) .....	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria .....	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I .....	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T .....	XII.2	(1988)
Nevirapina .....	240	(2003)
Nicotinamida .....	201	(2002)
Nifedipino .....	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas .....	53.1	(1996)
Nimesulida .....	202	(2002)
Nimesulida, comprimidos .....	202.1	(2002)
Ninidrina .....	XII.2	(1988)
Ninidrina SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de pilocarpina .....	54	(1996)
Nitrato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrato de amônio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada .....	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário .....	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio .....	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) .....	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrato de prata .....	XII.2	(1988)
Nitrato de prata .....	203	(2002)
Nitrato de prata, solução oftálmica .....	203	(2002)
Nitrato de prata SR .....	XII.2	(1988)
Nitrato de tório .....	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Nitrito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno .....	XII.2	(1988)
Nitrofurantoína .....	241	(2003)
Nitrofurantoína, cápsulas .....	241.1	(2003)
Nitrofurantoína, drágeas .....	241.2	(2003)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl .....	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias .....	V.3.4.1	(1988)
Nitroprusseto de sódio .....	242	(2003)
Nome químico .....	IV	(1988)
Nomenclatura .....	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas .....	XIII.3	(1988)
Nova coccina ( <i>veja</i> ponceau 4R) .....	59	(1996)
Norfloxacino .....	162	(2001)
Norfloxacino, comprimidos .....	162.1	(2001)
Noz-de-cola .....	163	(2001)
Nutrição, animais de laboratório .....	XIII.2.3	(1988)

## O

Odor, generalidades .....	IV	(1988)
Ofloxacino .....	164	(2001)
Ofloxacino, comprimidos .....	164.1	(2001)
Ofloxacino, solução injetável .....	164.2	(2001)
Óleo de amendoim .....	204	(2002)
Óleo de oliva .....	205	(2002)
Óleo de sésamo .....	206	(2002)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais .....	V4.2.7	(1988)
Óvulos .....	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Oxalato de amônio .....	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Oxalato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Oxamniquina .....	165	(2001)
Óxido de alumínio .....	XII.2	(1988)
Óxido de hólmio .....	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio .....	XII.2	(1988)
Óxido de zinco .....	243	(2003)
Óxido mercúrico .....	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico .....	V.5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico .....	VI.10.2	(1988)

## P

Padrões e substâncias de referência .....	IV	(1988)
Paládio SRA .....	XII.2	(1988)
Palmitato de metila .....	XII.2	(1988)
Papel amarelo titan .....	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetato .....	XII.1	(1988)
Papel de fenoltaleína .....	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês .....	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul .....	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho .....	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo .....	XII.1	(1988)
Paracetamol .....	166	(2001)
Paracetamol, comprimidos .....	166.1	(2001)
Paracetamol, solução oral .....	166.2	(2001)
Pastas .....	IV	(1988)
Patógenos, método geral .....	V.5.1.7	(1988)
Pefloxacino .....		
Pefloxacino, comprimidos .....		
Pentóxido de fósforo .....	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio .....	XII.2	(1988)
Peptona .....	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação .....	V.2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água .....	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Permanganato de potássio .....	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio .....	168	(2001)
Permanganato de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio .....	XII.2	(1988)

Peróxido de hidrogênio 3% .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado .....	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR .....	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Persulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação .....	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.1	(1988)
Pesos e medidas .....	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.3	(1988)
Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Petrolato branco .....	244	(2003)
pH, determinação .....	V.2.19	(1988)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20	(1996)
Pilocarpina (cloridrato), solução oftálmica .....	20.1	(2000)
Pirazinamida .....	207	(2002)
Pirazinamida, comprimidos .....	207.1	(2002)
Piridina .....	XII.2	(1988)
Piridoxina, cloridrato de .....	227	(2003)
Piridoxina (cloridrato), comprimidos .....	227.1	(2003)
Pirimetamina .....	208	(2002)
Pirimetamina, comprimidos .....	208.1	(2002)
Pirogênicos, teste .....	V.5.1.2	(2003)
Pitangueira .....	245	(2003)
Plástico, material .....	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis		
Ampicilina sódica .....	78.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica .....	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica .....	85.1	(2000)
Cefazolina sódica .....	222.1	(2003)
Cefoxitina .....	223.1	(2003)
Estreptomicina, sulfato de .....	112.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina .....	112.1	(2000)
Somatropina .....	65.1	(1996)
Pó para suspensões injetáveis		
Ampicilina triidratada .....	79.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina .....	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaina .....	84.1	(2000)
Pó para suspensões orais		
Amoxicilina triidratada .....	76.2	(2000)
Ampicilina .....	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada .....	79.4	(2000)
Claritromicina .....	225.2	(2003)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação .....	V.2.8	(1988)
Polarografia .....	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso .....	V.2.18	(1988)
Poliacrilamida .....	XII.2	(1988)
Poliestireno .....	IX.1.1.2.4	(1988)
Poliestireno opaco .....	IX.1.1.2.5	(1988)
Poliétileno de alta densidade .....	IX.1.1.2.2	(1988)
Poliétileno de baixa densidade .....	IX.1.1.2.1	(1988)
Poliolefinas .....	IX.1.1.2	(1988)

Polipropileno .....	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbato 20 .....	55	(1996)
Polissorbato 40 .....	56	(1996)
Polissorbato 60 .....	57	(1996)
Polissorbato 80 .....	58	(1996)
Polissorbato 80 .....	XII.2	(1988)
Polividona .....	209	(2002)
Pomadas .....	IV	(1988)
Pomadas		
Tiabendazol .....	211.2	(2002)
Ponceau 4R .....	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio .....	60	(1996)
Porcentagens .....	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria .....	V.2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Potássio SRA .....	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa .....	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança .....	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Praziquantel .....	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos .....	61.1	(1996)
Prazo de validade .....	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos .....	IV	(1988)
Prednisolona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	XII.2	(1988)
Prednisona .....	98	(2000)
Prednisona, comprimidos .....	98.1	(2000)
Prefácio .....	I	(1988)
Preparação de soluções .....	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica .....	V.4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(2000)
Pressão reduzida .....	IV	(1988)
Preto brilhante BN .....	XII.2	(1988)
Primaquina, difosfato de .....	92	(2000)
Primaquina (difosfato), comprimidos .....	92.1	(2000)
Probenecida .....	209	(2002)
Probenecida, comprimidos .....	209.1	(2002)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos .....	V.1	(1988)
Processos de fabricação .....	IV	(1988)
Produção de discos .....	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Prometazina, cloridrato de .....	21	(1996)
Prometazina (cloridrato), comprimidos .....	21.1	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução injetável .....	21.2	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução oral .....	21.3	(1996)
Propilenoglicol .....	62	(1996)
Propilenoglicol .....	XII.2	(1988)
Propilparabeno .....	169	(2001)
Propranolol, cloridrato (veja cloridrato de propranolol) .....	143	(2001)
Propranolol, comprimidos (veja cloridrato de propranolol, comprimidos) .....	143.1	(2001)
Protamina (sulfato), ensaio biológico .....	V.5.2.7	(1988)
Prova em branco .....	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I .....	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I .....	XII.1	(1988)

## Q

Quadrado latino, tipos de delineamento .....	VI.5.1	(1988)
Quebra-pedra .....	246	(2003)
Quebra-pedra .....	247	(2003)
Quinalizarina .....	XII.2	(1988)
Quina-vermelha .....	99	(2000)

## R

Radiofármacos .....	VII	(1988)
Ranitidina, cloridrato de .....	186	(2002)
Ranitidina (cloridrato), comprimidos .....	186.1	(2002)
Reações de identificação (conceito) .....	IV	(1988)
Reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções .....	IV	(1996)
Reagentes .....	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol .....	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes .....	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas .....	IV	(1988)
Recipientes .....	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico .....	IX.2.2	(1988)
Recipientes de material plástico para soluções injetáveis aquosas .....	IX.2.2.1	(1988)
Recipientes de material plástico para sangue e produtos do sangue .....	IX.2.2.2	(1988)
Recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação .....	IX	(1988)
Refração, determinação do índice .....	V.2.6	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos .....	VIII	(1988)
Resazurina .....	XII.2	(1988)
Resazurina I .....	XII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação .....	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação .....	VI.3	(1988)
Resistência à tração .....	V.6.1	(2003)
Resorcinol .....	XII.2	(1988)
Resorcinol I .....	XII.1	(1988)
Riboflavina .....	248	(2003)
Rotulagem .....	IV	(1988)

## S

Sacarose .....	63	(1996)
Sacarose .....	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1% .....	XII.2	(1988)
Safranina O .....	XII.2	(1988)
Sais para reidratação oral .....	249	(2003)
Salicilato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos .....	V.3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes .....	V.5.1	(1988)
Senê .....	64	(1996)
Sertralina, cloridrato de .....	228	(2003)
Sertralina (cloridrato), comprimidos .....	228.1	(2003)
Sílica-gel dessecada .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "G" .....	V.2.17.6	(1988)

Sílica-gel "G" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "GF <sub>254</sub> " .....	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "GF <sub>254</sub> " .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "H" .....	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "H" .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel "HF <sub>254</sub> " .....	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "HF <sub>254</sub> " .....	XII.2	(1988)
Sílica-gel silanizada HF <sub>254</sub> .....	V.2.17.6	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos .....	VI.1	(1988)
Sódio, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sódio SRA .....	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise .....	V.2.21	(1988)
Solubilidade .....	IV	(1988)
Solução de bário 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm .....	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer .....	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm .....	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes .....	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos .....	V.5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores) .....	XII.1.	(1988)
Soluções injetáveis		
Ácido ascórbico .....	129.2	(2002)
Antimoniato de meglumina .....	175.1	(2002)
Atropina, sulfato de .....	170.1	(2001)
Bupivacaína, cloridrato de .....	90.1	(2000)
Bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina .....	12.2	(1996)
Cimetidina .....	136.2	(2001)
Ciprofloxacino .....	137.2	(2001)
Cloridrato de bupivacaína .....	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose .....	90.2	(2000)
Cloridrato de hidralazina .....	185.2	(2002)
Cloridrato de metoclopramida .....	142.2	(2003)
Cloridrato de prometazina .....	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil .....	22.2	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.2	(1996)
Diazepam .....	23.3	(1996)
Dipirona .....	145.2	(2001)
Escopolamina, butilbrometo de .....	12.2	(1996)
Flunitrazepam .....	197.2	(2002)
Furosemida .....	152.2	(2001)
Gonadotrofina coriônica .....	29.1	(1996)
Heparina cálcica .....	31.1	(2003)
Heparina sódica .....	32.1	(2003)
Hidralazina, cloridrato de .....	185.2	(2002)
Insulina (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de) .....	36.1	(1996)
Insulina humana .....	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.2	(1996)
Metoclopramida, cloridrato .....	142.2	(2003)
Ofloxacino .....	164.2	(2001)

Prometazina, cloridrato de .....	21.2	(1996)
Sulfato de atropina .....	170.1	(2001)
Verapamil, cloridrato de .....	22.2	(1996)
Soluções oftálmicas		
Ciprofloxacino .....	137.3	(2001)
Cloridrato de pilocarpina .....	20.1	(2000)
Nitrato de prata .....	203.1	(2002)
Pilocarpina, cloridrato de .....	20.1	(2000)
Soluções orais		
Cloridrato de difenidramina .....	18.2	(1996)
Cloridrato de metoclopramida .....	142.3	(2003)
Cloridrato de prometazina .....	21.3	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de .....	45.3	(2001)
Diazepam .....	23.4	(1996)
Difenidramina, cloridrato de .....	18.2	(1996)
Dipirona .....	145.3	(2001)
Fenobarbital .....	196.2	(2002)
Fluoreto de sódio .....	151.1	(2002)
Maleato de dexclorfeniramina .....	45.3	(1996)
Metoclopramida, cloridrato de .....	142.1	(2003)
Paracetamol .....	166.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de .....	21.3	(1996)
Sulfato de salbutamol .....	252.2	(2003)
Sulfato ferroso .....	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadoras, colorimétricas e volumétricas .....	IV	(1988)
Soluções volumétricas .....	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico .....	V.5.2.16	(1988)
Somatropina .....	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção .....	65.1	(1996)
Sorbitol .....	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70% .....	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol .....	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano .....	100	(2003)
Soro antibotrópico .....	101	(2003)
Soro antibotrópico-crotálico .....	102	(2003)
Soro antibotrópico-laquéutico .....	103	(2003)
Soro antibotulínico .....	104	(2003)
Soro anticrotálico .....	105	(2003)
Soro antidifitérico .....	106	(2003)
Soro antielapídico .....	107	(2003)
Soro antiescorpionico .....	108	(2003)
Soro anti-rábico .....	109	(2003)
Soro antitetânico para uso humano .....	110	(2003)
Subcarbonato de bismuto .....	250	(2003)
Subnitrato de bismuto .....	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes .....	IV	(1988)
Substâncias corantes .....	XI	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais .....	V.4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste .....	V.5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Substâncias vasodepressoras, teste .....	V.5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sudan III .....	XII.2	(1988)
Sulfadiazina .....	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos .....	111.1	(2000)

Sulfametoaxol .....	251	(2003)
Sulfametoaxol e trimetoprima, comprimidos .....	251.1	(2003)
Sulfametoaxol e trimetoprima, suspensão oral .....	251.2	(2003)
Sulfanilamida .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de atropina .....	170	(2001)
Sulfato de atropina, solução injetável .....	170.1	(2001)
Sulfato de bário .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio hemidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato de estreptomicina .....	112	(2000)
Sulfato de estreptomicina, pó para solução injetável .....	112.1	(2000)
Sulfato de manganês .....	XII.2	(1988)
Sulfato de potássio .....	XII.2	(1988)
Sulfato de protamina .....	XII.2	(1988)
Sulfato de salbutamol .....	252	(2003)
Sulfato de salbutamol, comprimidos .....	252.1	(2003)
Sulfato de salbutamol, solução oral .....	252.2	(2003)
Sulfato de sódio anidro .....	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV .....	XII.3	(2000)
Sulfato férrico .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso .....	Ø	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos .....	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral .....	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR .....	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M .....	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite .....	V.3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio .....	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR .....	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Sulfito de sódio anidro .....	253	(2003)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada .....	V.3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF (veja amarelo crepúsculo) .....	5	(1996)
Supositórios .....	IV	(1988)
Supositórios Glicerina .....	95.1	(2002)
Suspensão de insulina zíncica (composta) .....	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina) .....	39	(1996)
Suspensões .....	IV	(1988)
Suspensões Injetáveis		

Insulina lenta ( <i>veja</i> insulina zínica (composta) .....	40	(1996)
Insulina NPH ( <i>veja</i> insulina zinco e protamina) .....	38	(1996)
Insulina ultra-lenta ( <i>veja</i> insulina zínica (cristalina) .....	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de .....	40	(1996)
<b>Suspensões Oraís</b>		
Albendazol .....	132.2	(2001)
Azitromicina .....	218.2	(2003)
Benzoilmetronidazol .....	179.1	(2002)
Eritromicina, estolato de .....	195.2	(2002)
Estolato de eritromicina .....	195.2	(2002)
Mebendazol .....	159.1	(2001)
Tiabendazol .....	211.3	(2002)
Sulfametoxazol com trimetoprima .....	251.2	(2003)
Sutura cirúrgica absorvível .....	254	(2003)
Sutura cirúrgica não-absorvível .....	255	(2003)
<b>T</b>		
Tabelas estatísticas .....	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão ácido acético-acetato de amônio .....	XII.4	(1988)
Tampão amônia - pH 10,9 .....	XII.4	(1988)
Tampão barbital - pH 8,6 .....	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025 - pH 6,86 .....	XII.4	(1988)
Tampão fosfato M/15 - pH 7,0 .....	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4 .....	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5 .....	XI.4	(1988)
Tanino .....	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina .....	XII.2	(1988)
Tartarato de metoprolol .....	256	(2003)
Tartarato de metoprolol, comprimidos .....	256.1	(2003)
Tartarato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio .....	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR .....	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tartrazina .....	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio .....	71	(1996)
Tecido de gaze hidrófila purificada .....	257	(2003)
Temperatura ambiente .....	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação .....	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação .....	V.2.3	(1988)
Temperatura de fusão, determinação .....	V.2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos .....	V.3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação .....	V.1.4.2	(1988)

Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação .....	V.1.5	(1988)
Tenoxicam .....	210	(2002)
Teste de esterilidade .....	V.5.1.1	(1988)
Teste de pirogênicos .....	V.5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade .....	V.5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes .....	V.1.9	(1988)
Teste para histamina .....	V.5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras .....	V.5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vasodpressoras .....	V.5.1.4	(1988)
Teste para suturas encastoadas .....	V.6.3	(2003)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos .....	V.5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração .....	V.1.4	(1988)
Testes de segurança biológica .....	V.5.1	(1988)
Testes de validade .....	V.1.5.3	(1988)
Tetraborato sódico .....	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tetraciclina, cloridrato de .....	187	(2002)
Tetraciclina (cloridrato), cápsulas .....	187.1	(2002)
Tetracloroeto de carbono .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tetraidrofurano .....	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiabendazol .....	211	(2002)
Tiabendazol, comprimidos .....	211.1	(2002)
Tiabendazol, pomada .....	211.2	(2002)
Tiabendazol, suspensão oral .....	211.3	(2002)
Tiamina, cloridrato de .....	188	(2002)
Tiamina (cloridrato), comprimidos .....	188.1	(2002)
Timolfaleína I .....	XII.1	(1988)
Tinturas .....	IV	(1988)
Tioacetamida .....	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I .....	XII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tiocianato de amônio 0,5 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio .....	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i> .....	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M SV</i> .....	XII.3	(2000)
Tiosulfato, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos .....	V.1.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro .....	IX.2.1	(1988)
Titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)
Titulações em meio não-aquoso .....	V.3.4.5	(1988)
Titulações por diazotação .....	V.3.4.1	(1988)
Título .....	IV	(1988)
Tolueno .....	XII.2	(1988)
Torina .....	XII.2	(1988)

Tornassol I .....	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste .....	V.5.1.3	(2003)
Toxóide tetânico adsorvido .....	113	(2003)
Trimetoprima .....	258	(2003)
Trióxido de arsênio .....	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo .....	XII.2	(1988)
Tropeolina O .....	XIII.1	(1988)
Tropeolina OO .....	XII.1	(1988)
Trombina .....	XII.2	(1988)
Tromboplastina .....	XII.2	(1988)
Trometamina .....	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria .....	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico .....	V.5.2.17.2	(1988)

## U

Unguentos, veja preparações tópicas semi-sólidas .....	IV	(1988)
Unidade de medida .....	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades .....	XIII.4	(1988)
Uniformidade de doses unitárias .....	V.1.6	(1996)
Uso e doses .....	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção .....	V.2.14	(1988)
Uva-ursi .....	212	(2002)

## V

Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT) .....	114	(2000)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) .....	115	(2003)
Vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) .....	116	(2003)
Vacina BCG .....	117	(2001)
Vacina contra hepatite B recombinante .....	118	(2003)
Vacina contra raiva uso humano (CCL) .....	119	(2003)
Vacina contra raiva uso humano .....	120	(2003)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite .....	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba .....	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo .....	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela .....	124	(2001)
Vacina de vírus vivos contra rubéola .....	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo .....	126	(2003)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 .....	127	(2003)
Vacinas para uso humano .....	128	(2003)
Valeriana .....	72	(1996)
Validade, testes .....	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes .....	VI.3	(1988)
Variância, análise .....	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico .....	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica .....	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos .....	V.4.1	(1988)
Verapamil, cloridrato de .....	22	(1996)
Verapamil (cloridrato), comprimidos .....	22.1	(1996)
Verde de bromocresol I .....	XIII.1	(1988)
Verde de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R) .....	59	(1996)

Vermelho alimento 9 ( <i>veja</i> amaranço) .....	3	(1996)
Vermelho alimento 14 ( <i>veja</i> eritrosina) .....	24	(1996)
Vermelho alimento 17 ( <i>veja</i> vermelho 40) .....	73	(1996)
Vermelho cresol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vermelho de congo I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I .....	XII.1	(1988)
Vermelho 40 .....	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio .....	74	(1996)
Vermelho de metila I .....	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I .....	XII.1	(1988)
vermelho natural 4 ( <i>veja</i> carmim da cochonilha) .....	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos .....	IX.2.1	(1988)
Vidro, recipientes .....	IX.2.1	(1988)
Viscosidade, determinação .....	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas .....	V.1.2	(1988)
<b>X</b>		
Xantina, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Xaropes .....	IV	(1988)
<b>Z</b>		
Zidovudina .....	171	(2001)
Zinco ativado .....	XII.2	(1988)
Zinco granulado .....	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação .....	V.3.1	(1988)
Zinco SRA .....	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas .....	V.3.4.4	(1988)

## **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 313, DE 25 DE OUTUBRO DE 2005.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11 inciso IV do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c do Art. 111, inciso I, alínea "b" § 1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 24 de outubro de 2005,

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 6 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pelas Portarias nº 686 de 12 de dezembro de 2002 e nº 56 de 27 de janeiro de 2003 .

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO

A Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira dedica esta edição ao Doutor Andrejus Korolkovas, Professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, ao Doutor Carlos Sant'Anna , Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, e ao Dr. João Gilvan Rocha, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Sergipe pela fundamental participação e apoio em sua elaboração.

PARTE II

A identificação das monografias na Parte II é efetuada pelo número de série e o ano da publicação de sua última versão.

Os textos da Parte I são identificados pelo número de referência e o ano de publicação da última versão.

Os textos e monografias publicados no presente Fascículo anulam os textos e monografias publicados, anteriormente, nesta edição ou em outras edições da Farmacopéia Brasileira.

III COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA

FARMACOPÉIA BRASILEIRA

MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE

JOSÉ SARAIVA FELIPE

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DIRETOR-PRESIDENTE

DIRCEU RAPOUSO DE MELLO

DIRETORIA COLEGIADA

CLAUDIO MAIEROVITCH P. HENRIQUES

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

FRANKLIN RUBINSTEIN

VICTOR HUGO COSTA TRAVASSOS DA ROSA

COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO

DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

PRESIDENTE

CELSO F. BITTENCOURT

CYPRIANO CARDOSO FILHO

Farmacêutico

Associação Brasileira de Farmacêuticos

Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA

Professor

Curso de Farmácia da Universidade Regional

Integrada do Alto Uruguai das Missões

Erechim, RS

EDUARDO CHAVES LEAL

Farmacêutico

Instituto Nacional de Controle de Qualidade

em Saúde/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL

Professora

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ELIZABETH IGNE FERREIRA

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

da Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES

Professor

Curso de Química da Universidade Federal

de Santa Maria

Santa Maria, RS

GERALDO FENERICH

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

do Ministério da Saúde

Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Professor

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Farmacêutico

Conselho Federal de Farmácia

Brasília, DF

LAURO DOMINGOS MORETTO

Farmacêutico

Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos

no Estado de São Paulo

São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO

Farmacêutica

Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil

Brasília, DF

NIKOLAI SHARAPIN

Professor

Faculdade de Farmácia da Universidade

Federal Fluminense

Niterói, RJ

SALVADOR ALVES PEREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da Universidade

Federal Fluminense

Niterói, RJ

WILSON REINHARDT FILHO

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

São Paulo, SP

SUBCOMISSÕES DA COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

SUBCOMISSÃO DE CORRELATOS

Therezinha de Jesus Andreoli Pinto

Lourdes de Biaze Kotlarewski

Midori Imai

Nancy Mesas do Rio Bacelar Lopes

Janice Campos de Azevedo

Valmir Campiotti

SUBCOMISSÃO DE DENOMINAÇÕES COMUNS BRASILEIRAS

Aulus Conrado Basile

Fátima Goulart Farhat

Elizabeth Igne Ferreira

Maria Amélia Barata da Silveira

Carlos Vidoti

Lauro Domingos Moretto

SUBCOMISSÃO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA, BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

Silvia Storpirts

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Gerson Antônio Pianetti

Leonardo Souza Teixeira

Márcio Labastié

Chang Chiam

Jaime de Oliveira Ilha

SUBCOMISSÃO DE EXCIPIENTES E ADJUVANTES

José Aparício Brittes Funck

Mauro Witzel

Marcos Paulo Moreira

Ana Maria Braguim Pellim

Armando da Silva Cunha

Fabian Teixeira Primo

Airton Monza da Silveira

SUBCOMISSÃO DE FITOTERÁPICOS

Eduardo Augusto Moreira

Nikolai Sharapin

Leandro Machado Rocha

Célia Helena Ognibene

Melânia Palermo Manfron

Luiz Antônio da Costa

Elfriede Marianne Bacchi

SUBCOMISSÃO DO FORMULÁRIO NACIONAL

Salvador Alves Pereira

David Telvio Knobel

Elpidio Nereu Zanchet

Julio Fernades Maia Neto

Luiz Fernando Chiavegatto

Marco Antônio Perino

Paulo Queiroz Marques

Rogério Tokarski

Aaron de Oliveira Barbosa

Celso Figueiredo Bittencourt

Nikolai Sharapin

Alexandre Fiuza Juliano

Luciane Varini Laporta

José Antonio Batistuzzo

Anderson de Oliveira Ferreira

SUBCOMISSÃO DE HOMEOPATIA

Gilberto Luiz Pozetti

Edanir dos Santos

Elza Helena Guimarães Lara

Luiz Cezar de Camargo Carvalho

Lázaro Moscardini D'Assunção

Maria Izabel Almeida Prado

Renan Ruiz

Margareth de Akemi Kishi

Fernando de Oliveira

SUBCOMISSÃO DE IMUNOBIOLOGICOS

Eduardo Chaves Leal

Darcy Akemi Hokama

Julio Cezar da Silva

Hisako Higashi

Lilia Ribeiro Seródio

Kleide de Carvalho Teixeira

Maria Irene G. Narciso

Carlos Nozawa

SUBCOMISSÃO DE MATERIAL DE REFERÊNCIA

André Luiz Gemal

Celso Figueiredo Bittencourt

Augusto Bortoluzzi

Pedro Eduardo Fröhelich

Nelson dos Santos Junior

Érico Marlon Flores

Maria Inês Miritelo Santoro

Maria do Carmo Vasques Garcia

SUBCOMISSÃO DE PLANTAS MEDICINAIS

Amélia T. Henriques

Elfriede Marianne Bacchi

José Ângelo S. Zuanazzi

Paulo Luiz de Oliveira

Lílian Auler Mentz

Leandro Machado Rocha

Eduardo Augusto Moreira

Nikolai Sharapin

João Carlos Palazzo de Mello

José Luiz Pinto Ferreira

SUBCOMISSÃO DE HARMONIZAÇÃO DE TEXTOS

Ligia Maria Moreira de Campos

Antônio Basílio Pereira

Nilton de Souza Viana Junior

Maria Auxiliadora Fontes Prado

SUBCOMISSÃO DE AVALIAÇÃO DE PUBLICAÇÕES

José Aparício Brittes Funck

Victor Hugo Travassos da Rosa

Humberto Gomes Ferraz

Fabian Teixeira Primo

Armando da Silva Cunha

EX-MEMBROS DA CPRFB, INDICADOS PARA COMPOR 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA, QUE PARTICIPARAM DE SUA ELABORAÇÃO.

ANDRÉ LUIZ GEMAL

ANDREJUS KOROLKOVAS

ANGELO JOSÉ COLOMBO

ANTÔNIO JOSÉ ALVES

ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO

ELZA ANDERS SAAD

JOÃO GILVAN ROCHA

JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS QUENTAL

JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA

MARIA GISELA PIROS

PEDRO ROSS PETROVICK

SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES

SÉRGIO HENRIQUE FERREIRA

SUZANA MACHADO DE ÁVILA

THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI

EX-SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ENVOLVIDOS NA PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

ALBERTO FURTADO RAHDE

ANTÔNIO CARLOS ZANINI

BALDUR OSCAR SCHUBERT

ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI

FRANCISCO DE ASSIS REIS

GONZALO VECINA NETO

JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR

JOÃO GERALDO MARTINELLI

JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES

JOSÉ RIBEIRO

LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA

MARTA NÓBREGA MARTINEZ

NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO

PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ

ROBERTO CHABO

RONAN TANUS

COLABORADORES DO FASCÍCULO 6

ADRIANA CRISTINA SANFELICE

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, PR

ADRIANA MARIA ZAGO

Professora

Curso de Ciências Farmacêuticas do

Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

ALCIDES GUIMARÃES DA ROCHA

Químico Industrial

Gerente Controle de Qualidade da

Pharmacia & Upjohn Farmacêutica Ltda

São Paulo, SP

ALCIDES HORIE

Farmacêutico

Gerente Controle de Qualidade

FURP - Fundação Para o Remédio Popular

Guarulhos, SP

ALEXANDRE DAMAREN CAUDURO

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ALEXANDRE LEANDRO SEIXAS

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, DF

AMÉLIA TERESINHA HENRIQUES

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ANA CRISTINA R. DE BARROS CORREIA

Farmacêutica

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

ANA LAURA VENQUIARUTI ESCARRONE

Farmacêutica

Curso de Ciências Farmacêuticas do

Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

ANA LÚCIA ABOY

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ANA PAULA FLEIG SAIDELLES

Professora

Curso de Ciências Farmacêuticas do

Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

ANA RITA BREIER

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ANDRÉ HENRIQUE F. DE BRAGA E BESSA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

ANDRÉ LUIZ GEMAL

Diretor

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

ANDRÉA INÊS HORN ADAMS

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ANGELA LOPES PINTO

Farmacêutica

Biobras S.A

Montes Claros, MG

ANTÔNIA DE ARAÚJO OLIVEIRA

Farmacêutica

Gerente de Controle de Qualidade

Aventis Pharma Ltda

São Paulo, SP

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

AUGUSTO VILSON BORTOLUZZI

Professor

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal da Santa Maria

Santa Maria, RS

AURÉLIO MARANDUBA

Químico

Diretor Presidente

Quiral Química do Brasil S/A

Juiz de Fora, MG

BERTA MARIA HEINZMANN

Professora

Curso de Farmácia da

Univerisdade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

BRENO DE CARVALHO E SILVA

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

BRENO XAVIER FERNANDES PIRES

Estudante de Farmácia

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

CAMILLE DE MEDEIROS POZZOBON

Relações públicas

Comissão Permanente de Revisão da

Farmacopéia Brasileira

Santa Maria, RS

CARLA CAFARATE NUNES

Bolsista

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

CARLOS DANIEL MENEGHETTI

Químico

Supervisor de Controle de Qualidade

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

São José dos Campos, SP

CARLOS CESAR DOS SANTOS NOGUEIRA

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, DF

CAROLINA LUPI DIAS

Farmacêutica da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

CÁSSIA VIRGINIA GARCIA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

CECÍLIA ELENA FIGUEIREDO OGNIBENE

Farmacêutica

Sanrisil S/A

São Paulo, SP

CÉLIA DE FREITAS GUIMARÃES PRAÇA

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Ceará

Fortaleza, CE

CÉLIA GERVÁSIO CHAVES

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

CÉLIA YOKO SASAKI

Farmacêutica

Gerente de Controle de Qualidade da

União Química Farmacêutica S. A e

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

Taboão da Serra, SP

CELSO F. BITTENCOURT

Professor

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

CHRISTIAN FERNANDES

Farmacêutico

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

CRISTIANE MENDONÇA DE OLIVEIRA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

CINTIA SATIE QUICU

Química

Aventis Pharma Ltda

Suzano, SP

CLARICE MITIE SANO YUI

Farmacêutica

Diretora Técnica

Medley S/A Industria Farmacêutica

Campinas, SP

CLÁUDIA MARIA R. DE C. DOS SANTOS

Farmacêutica da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Rio de Janeiro, RJ

CLÁUDIA REGINA MARQUETTI CHAVES

Professora

Departamento de Botânica da

Universidade Federal do Paraná

Curitiba, PR

CLAUDIO VALÉRIO BORTALIERO

Farmacêutico

Supervisor de CTC&QC do

Laboratório Stiefel Ltda

Guarulhos, SP

CLEBER ALBERTO SCHMIDT

Farmacêutico

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

CLÉSIO SOLDATELLI PAIM

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

CLEUSA BONNA

Professora

Departamento de Botânica da

Universidade Federal do Paraná

Curitiba, PR

CYPRIANO CARDOSO FILHO

Farmacêutico

Associação Brasileira de Farmacêuticos

Rio de Janeiro, RJ

DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

DANIELA DAL MOLIM GHISLENI

Farmacêutica da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

DANIELLE COUTINHO LORDÃO

Farmacêutica da CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

DÉBORA BEZERRA MONTEIRO

Farmacêutica

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

DENISE D'AVANÇO PELEGRINI

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, PR

ÉDER LISANDRO DE MORAES FLORES

Químico Industrial

Curso de Química Industrial da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

EDUARDO DA SILVA PEREIRA

Bolsista da CPRFB

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA

Professor

Curso de Farmácia da

Universidade Regional Integrada

Erechim, RS

EDUARDO CHAVES LEAL

Farmacêutico

Instituto Nacional de Controle de Qualidade

em Saúde/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO SCHMITT DE SOUZA

Farmacêutico

Comissão Permanente de Revisão da

Farmacopéia Brasileira

Santa Maria, RS

ELFRIDES E. SCHERMAN SCHAPOVAL

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ELAINE DE FERITAS MAGATONI

Química industrial

Supervisora de Controle de Qualidade

Asta Médica Ltda

São Paulo, SP

ELIANA C. M. NUNES

Professora

Instituto de Biociências da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ELIANE PEREIRA DOS SANTOS

Química Industrial

Curso de Química Industrial da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

ELIANE SOUZA CARVALHO

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

ELIZABETH DE ALBUQUERQUE LÚCIO

Professora

Instituto de Química da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

ELIZABETH S. YAMATO GI

Farmacêutica

Gerente da Garantia de Qualidade

Laboratórios Stiefel Ltda

Guarulhos, SP

ELISETE VELOSO

Química

Gerente de Controle de Qualidade

Aventis Pharma Ltda

Suzano, SP

ELZIRIA DE AGUIAR NUAN

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

ÉRICA MONTEIRO MORANELI VIEIRA

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES

Professor

Curso de Química Industrial da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

ERICK JOSÉ RAMO

Farmacêutico

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

FABIANA QUATRIM

Auxiliar-técnico da CPRFB

Santa Maria, RS

FABIANA TREVIZOLI

Química

Supervisora de Controle de Qualidade

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

João Pessoa, PB

FÁBIO SANTOS DE SOUZA

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal da Paraíba

João Pessoa, PB

FELIPE ANTONACCI CONDESSA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

FERNANDA PEDROSO RUNHA

Farmacêutica

Gerente de Garantia de Qualidade

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda

São José dos Campos, SP

FERNANDO C. REIS

Farmacêutico

Gerente de Garantia de Qualidade da

Roche Químicos e Farmacêuticos S/A

Rio de Janeiro, RJ

FLÁVIA MARIANO PINTO

Técnica Química

Analista Júnior de Laboratório

Asta Médica Ltda

São Paulo, SP

FLÁVIA RESENDE

Bolsista CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, PR

FLAVIO VALENTE

Farmacêutico

Gerente de Produtos

Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico

São Paulo, SP

GERALDO FENERICH

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da Saúde

Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

GILBERTO DOLEJAL ZANETTI

Biólogo

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

GISELE RODRIGUES DA SILVA

Farmacêutica da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

GIZELE SILVA CRUVINEL

Bióloga

Supervisora da Microbiologia

Laboratórios Pfizer Ltda

Guarulhos, SP

H. J. KILLIAN

Farmacêutico

Diretor Industrial

BYK Química Farmacêutica Ltda

Jaguariúna, SP

HELICIO LA SCALA TEIXEIRA

Farmacêutico

Diretor de Qualidade

Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda

São Paulo, SP

HILDEBERTO CALDAS DE SOUSA

Professor

Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da

Universidade Federal de Ouro Preto

Ouro Preto, MG

ISABELA DA COSTA CESAR

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

ISABEL CRISTINA FRAÇÃO DIEFENBACH

Farmacêutica da CPRFB

Comissão Permanente de Revisão da

Farmacopéia Brasileira

Santa Maria, RS

IVETE BORTOLUCCI

Química

Gerente Garantia da Qualidade

BYK Química Farmacêutica Ltda

Jaguariúna, SP

JAMILLE FERNANDES LULA

Professora

Departamento de Ciências Biológicas

Instituto de Ciências Exatas e Biológicas da

Universidade Federal de Ouro Preto

Ouro Preto, MG

JANAÍNA CHAVES ORTIZ

Química da CPRFB

Curso de Química da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

JANE BEATRIZ LIMBERGER

Farmacêutica

Curso de Ciências Farmacêuticas do Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Professor

Curso de Farmácia da

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, PR

JOÃO CARLOS VICTORELLI

Engenheiro Químico

Diretor Industrial

Globe Química Ltda

Cosmópolis, SP

JORGE COSTA

Farmacêutico

Gerente de Controle de Qualidade

Nortec Química Desenvolvimento Tecnológico

São Paulo, SP

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

JOSÉ ANTÔNIO DE AQUINO RIBEIRO

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

JOSÉ APARÍCIO BRITTES FUNCK

Professor

Curso de Farmácia da

Pontifícia Universidade Católica

Porto Alegre, RS

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

JOSÉ ROBERTO F. DE ALMEIDA

Químico

Superintendente Industrial

Laboratório Sintofarma S/A

Tabuão da Serra, SP

JULIANA MARGARIDA MARTINS

Profesora

Departamento de Ciências Biológicas da

UNIPAR

Umuarama, PR

JULIANO SMANIOTO BARIN

Farmacêutico da CPRFB

Curso de Química Industrial da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

JULIO CÉSAR CAJARANA

Farmacêutico

E.M.S. Industria Farmacêutica Ltda

São Paulo, SP

JULIO CÉSAR CARESTIATO

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

LAURA JANE MOREIRA SANTIAGO

Professora

Centro de Biotecnologia e Biotecnologia da

Universidade Estadual do Norte Fluminense

Niterói, RJ

LAURO DOMINGOS MORETTO

Farmacêutico

Vice-presidente executivo da

Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica

São Paulo, SP

LÁZARO DE JESUS GAMBARELI

Farmacêutico

Gerente de Garantia e Controle de Qualidade

ICN Farmacêutica Ltda

Campinas, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

LEANDRO NICOLODI FRANCESCATO

Farmacêutico

Curso de pós-graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêuticas

Santa Maria, RS

LENISE ARNEIRO TEIXEIRA

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

LEONARDO GERALDO VIEIRA TERCEIRO

Bolsista CPRFB,

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

LILIAN AULER MENTZ

Professora

Instituto de Biociências da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

LÚCIA LAGO HAMMES

Farmacêutica

Gerente de Controle de Qualidade

Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough S. A

Jacarepaguá, RJ

LUCIANA OLIVEIRA DOS SANTOS

Química

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

LUCIANE VARINI LAPORTA

Farmacêutica

Secretária-executiva da CPRFB,

Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

LUIS FELIPE DIAS LOPES

Professor

Departamento de Estatística da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

MAIQUE WEBER BIAVATTI

Professor

Faculdade de Ciências Químico Farmacêuticas

Universidade do Vale do Itajaí

Itajai, SC

MARCELO ANTONIO DE OLIVEIRA

Farmacêutico

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

MARCELO SELHORST

Assistente da CPRFB

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

MARCIA CRISTINA LOPES

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Rio de Janeiro, RJ

MÁRCIA FOSTER MESKO

Química da CPRFB

Curso de Química da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

MÁRCIA JUSAN FERNANDES

Química da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Rio de Janeiro, RJ

MÁRCIA VIGNOLI DA SILVA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

MÁRCIO POZZOBON PEDROSO

Químico Industrial

Curso de Química Industrial da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

MARCO AURÉLIO XAVIER

Farmacêutico

Biobras S.A

Montes Claros, MG

MARCOS ROBERTO DOS SANTOS

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia do

Centro Universitário Franciscano

Santa Maria, RS

MARCUS SOALHEIRO

Diretor de Pesquisa e Desenvolvimento

Nortec Química - Desenvolvidores Tecnológicos Ltda

Rio de Janeiro, RJ

MARCUS VINICIUS DE OLIVEIRA ANDRADE

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

MARGARIDA TERUKO KATO

Farmacêutica

Chefe do Controle de Qualidade

FURP - Fundação Para o Remédio Popular

Guarulhos, SP

MARIA AUXILIADORA FONTES PRADO

Professora

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

MARIA CRISTINA T. BRAGA MESSIAS

Professora

Instituto de Biociências da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

MARIA DO CARMO VASQUES GARCIA

Química

Coordenadora do Programa Materiais de Referência/Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

MARIA DO ROSÁRIO SILVEIRA BRITTO

Farmacêutica

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

MARIA GISELA PIROS

Farmacêutica

Gerente Assuntos Regulatórios

Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda

São Paulo, SP

MARIA JOSÉ MACHADO

Farmacêutica

Diretora do Instituto Vital Brasil

Rio de Janeiro, RJ

MARIA INÊS ROCHA MIRITELLO SANTORO

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

MARIA VIRGÍNIA SCARPA G. OLIVEIRA

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

MARISA SEDO

Farmacêutica

Diretora Industrial

Pharmácia Brasil Ltda

São Paulo, SP

MARTHA ANA GATTUSO

Professora

Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas da Universidade Nacional de Rosário

Rosário, Argentina

MARTIN STEPPE

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

MEIRE FUSHIMI

Farmacêutica

Diretora do Rd Inrl

Laboratórios Stiefel Ltda

Guarulhos, SP

MELISSA SCHWANZ

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Regional Integrada

Erechim, RS

MICHELA DENOBILO

Farmacêutica da CPRFB

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

Professora

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

MIRIAM ANDERS APEL

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

MITSUKO TABA OHARA

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

NADIA MARIA VOLPATO

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro, RJ

NADIA SOUZA DE OLIVEIRA

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

NARA DEITOS BITTENCOURT

Psicopedagoga

Santa Maria, RS

NELSON DE OLIVEIRA

Químico

Auditor

Laboratórios Pfizer Ltda

Guarulhos, SP

NELSON DOS SANTOS JÚNIOR

Farmacêutico

Coordenador de Vigilância Sanitária

Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica

São Paulo, SP

NEUZA MOMOCO SASSKI

Química

Química de Desenvolvimento

Globe Química Ltda

Cosmópolis, SP

NIKOLAI SHARAPIN

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR

Farmacêutico

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG

NILZETE PAIVA DE SOUZA

Química

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde / FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

OCTÁVIO A. FRANÇA PRESGRAVE

Biólogo

Instituto Nacional de Controle de Qualidade

em Saúde/INCQS/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, RJ

OSNIR DE SÁ VIANA

Farmacêutico

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

PAOLO BARTOLINI

Químico

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

da Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

PATRICIA DINIZ SANTANA

Farmacêutica

Biobras S.A

Montes Claros, MG

PAULA GIORGI

Farmacêutica

Analista Júnior

Laboratórios Stiefel Ltda

Guarulhos, SP

PAULA PIERROT CAVALLIERI

Bolsista de CPRFB

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

PAULO CESAR ARRUDA MARQUES

Farmacêutico da CPRFB

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Ceará

Fortaleza, CE

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA

Professor

Instituto de Biociências da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

PAULO ROBERTO SALGADO DE FREITAS

Farmacêutico

Biobras S.A

Montes Claros, MG

PEDRO EDUARDO FROEHLICH

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

PEDRO HENRIQUE SILVANO DA SILVA

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, DF

PEDRO ROS PETROVICK

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

RAFAEL DEITOS BEGINS

Auxiliar da CPRFB

Santa Maria, RS

RAQUEL DUARTE DE TOLEDO

Secretária

Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica

São Paulo, SP

RENATA PEREIRA LIMBERGER

Professora

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

RENATO CHARLES DIAS

Farmacêutico

Biobras S.A

Montes Claros, MG

RENATO MEDEIROS SILVA

Químico

Supervisor do Laboratório de Equivalência

E.M.S. Industria Farmacêutica Ltda.

São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA

Farmacêutico

Secretário da CPRFB

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

RICARDO MAGELA ROCHA

Gerente de Controle de Qualidade

EMS Industria Farmacêutica Ltda

Hortolândia, SP

RICARDO PEREIRA LOURO

Professor

Instituto de Biociências da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

ROBERTA VINHAS BERTOLINI

Farmacêutica

Analista de Laboratório

FURP - Fundação Para o Remédio Popular

Guarulhos, SP

ROBERTA UTIDA

Química

Coordenadora Desenvolvimento/Validação

BYK Química Farmacêutica Ltda

Jaguariúna, SP

ROSIMAR LEITENBERG DA SILVEIRA

Farmacêutica

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

ROZENDO YUNES

Professor

Instituto de Química da

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, SC

RODRIGO DIAS MARTINS

Químico

Analista Desenvolvimento/Validação

BYK Química Farmacêutica Ltda

Jaguariúna, SP

RUBENS VINHA JUNIOR

Engenheiro mecânico

Gerente de Garantia de Qualidade

Jansen-Cilag Farmacêutica Ltda

São Paulo, SP

RUI OLIVEIRA MACÊDO

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal da Paraíba

João Pessoa, PB

RUTH RIESINGER STRATTMANN

Farmacêutica

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

SALVADOR ALVES PEREIRA

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal Fluminense

Niterói, RJ

SARA HELENA VICENTE DA SILVA

Secretária da CPRFB

Santa Maria, RS

SERGIO LUIZ DALMORA

Professor

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal da Santa Maria

Santa Maria, RS

SEVERINO GRANJEIRO JÚNIOR

Farmacêutico da CPRFB

Curso de Farmácia da

Universidade Federal de Pernambuco

Recife, PE

SILVIA FRIDMAN

Farmacêutica

Sintefina Industria e Comércio Ltda

São Paulo, SP

SIMONE SCHRAMM

Farmacêutica

Curso de Farmácia e Bioquímica da

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

SOLANGE TEIXEIRA SOARES SANTOS

Farmacêutica

Gerente do Laboratório de Desenvolvimento Analítico

Laboratórios Stiefel Ltda

Guarulhos, SP

SÔNIA ELISABETE CONSTANTE

Arquivista / Desenho e Plástica

Secretária da SCMR da CPRFB

Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, RS

SUSANA J. GATTUSO

Professora

Faculdade Ciências Bioquímicas e Farmacêuticas da Universidade Nacional de Rosário

Rosário, Argentina

SUZANA NOGUEIRA

Farmacêutica

Asta Médica Ltda

São Paulo, SP

TATIANA PEREIRA DE SOUZA

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

TERESINHA DE JESUS ANDREOLI PINTO

Professora

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

TÉRCIO PASCHKE OPPE

Professor

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

VALDIR CECHINEL FILHO

Professor

Universidade do Vale do Itajaí

Itajaí, SC

VALMIR CAMPIOTTI

Bolsista da CPRFB

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da

Universidade de São Paulo

São Paulo, SP

VÂNIA BORTOLETO SABBAG

Química industrial

Gerente de Controle de Qualidade

Asta Médica Ltda

São Paulo, SP

VERGÍNIA T. B. MACIEL SCHIAVO

Farmacêutica

Coordenadora de Pesquisa e Desenvolvimento

E.M.S. Indústria Farmacêutica Ltda.

São Paulo, SP

VILMA LIMA

Farmacêutica

Rhodia Brasil Ltda

São Paulo, SP

VIRNA JOSIANE AURELIO SCHUCK

Farmacêutica

Faculdade de Farmácia da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

WILSON BERTONCINI

Farmacêutico

Gerente de Garantia e Controle de Qualidade

Pharmacia Brasil Ltda

São Paulo, SP

WILSON REINHARDT FILHO

Farmacêutico

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

São Paulo, SP

YEDO ALQUINI

Professor

Departamento de Botânica da

Universidade Federal do Paraná

Curitiba, PR

MONOGRAFIAS	No	ANO
Acetazolamida	259	(2005)
Ácido acetilsalicílico, comprimidos	173.1	(2005)
Ácido bórico	260	(2005)
Adenina	261	(2005)
Adenosina	262	(2005)
Água purificada	263	(2005)
Água para injetáveis	264	(2005)
Alanina	265	(2005)
Álcool etílico	266	(2005)
Alho	267	(2005)
Atenolol	268	(2005)
Atenolol, comprimidos	268.1	(2005)
Bacitracina zíncica	269	(2005)
Benzilpenicilina potássica estéril, pó para solução injetável	83.1	(2005)
Benzilpenicilina procaína estéril, pó para suspensão injetável	84.1	(2005)
Borato de sódio	270	(2005)
Bromazepam, comprimidos	180.1	(2005)
Carqueja	182	(2005)
Cefadroxila	271	(2005)
Cefadroxila, cápsulas	271.1	(2005)
Cefadroxila, comprimidos	271.2	(2005)
Cefadroxila, pó para suspensão oral	271.3	(2005)
Cetoconazol	272	(2005)
Cetoconazol, comprimidos	272.1	(2005)
Cimetidina	136	(2005)
Citrato de potássio	273	(2005)
Claritromicina	255	(2005)
Clofazimina	16	(2005)
Cloreto de amônio	274	(2005)
Cloreto de cálcio diidratado	275	(2005)
Cloreto de cálcio hexaidratado	276	(2005)
Cloreto de zinco	277	(2005)
Cloridrato de amiodarona	278	(2005)
Cloridrato de amitriptilina	279	(2005)
Cloridrato de amitriptilina, cápsulas	279.1	(2005)
Cloridrato de amitriptilina, comprimidos	279.2	(2005)
Cloridrato de ciprofloxacino, comprimidos	141.1	(2005)
Cloridrato de ciprofloxacino, solução oftálmica	141.2	(2005)
Cloridrato de fluoxetina	280	(2005)

Cloridrato de fluoxetina, cápsulas	280.1	(2005)
Cloridrato de fluoxetina, comprimidos	280.2	(2005)
Diclofenaco potássico	281	(2005)
Diclofenaco potássico, comprimidos	281.1	(2005)
Diclofenaco sódico	144	(2005)
Didanosina	230	(2005)
Dimetilsulfóxido	282	(2005)
Endro	283	(2005)
Espinheira-santa	194	(2005)
Etinilestradiol	284	(2005)
Fenitoína	285	(2005)
Fenitoína, comprimidos	285.1	(2005)
Fenitoína, suspensão oral	285.2	(2005)
Fenitoína sódica	286	(2005)
Fenitoína sódica, solução injetável	286.1	(2005)
Fluconazol	287	(2005)
Fluconazol, cápsulas	287.1	(2005)
Fosfato de amônio dibásico	288	(2005)
Fosfato de cálcio dibásico diidratado	289	(2005)
Fosfato de sódio monobásico diidratado	290	(2005)
Fosfato sódico de riboflavina	291	(2005)
Furosemida	152	(2005)
Furosemida, comprimidos	152.1	(2005)
Guaco-cheiroso	292	(2005)
Haloperidol	293	(2005)
Haloperidol, comprimidos	293.1	(2005)
Haloperidol, solução injetável	293.2	(2005)
Haloperidol, solução oral	293.3	(2005)
Hidróxido de cálcio	294	(2005)
Insulina	36	(2005)
Insulina, solução injetável	36.1	(2005)
Insulina humana	37	(2005)
Isoniazida	295	(2005)
Isoniazida, comprimidos	295.1	(2005)
Lanolina anidra	44	(2005)
Levonorgestrel	296	(2005)
Levonorgestrel e etinilestradiol, comprimidos	296.1	(2005)
Mebendazol, suspensão oral	159.1	(2005)
Metafosfato de potássio	297	(2005)
Nitrito de sódio	298	(2005)
Oleato de etila	299	(2005)
Paracetamol	167	(2005)
Paracetamol, comprimidos	167.1	(2005)
Polietilenoglicol	300	(2005)
Polígala	301	(2005)
Ruibarbo	302	(2005)
Sais para reidratação oral	249	(2005)
Solução anticoagulante citrato de sódio	303	(2005)
Solução anticoagulante citrato e glicose	304	(2005)
Solução anticoagulante citrato, fosfato e glicose	305	(2005)

Solução anticoagulante heparina	306	(2005)
Soro antibiótico-laquéico-crotálico	307	(2005)
Soro antilonômico para uso humano	308	(2005)
Soro antiloxoscélico	309	(2005)
Sulfato de bário	310	(2005)
Sulfato de cobre anidro	311	(2005)
Sulfato de estreptomicina	112	(2005)
Sulfato de indinavir	312	(2005)
Sulfato de indinavir, cápsulas	312.1	(2005)
Sulfato de magnésio heptaidratado	313	(2005)
Sulfato de neomicina	314	(2005)
Sulfato de neomicina e bacitracina zíncica, pomada	314.1	(2005)
Teofilina	315	(2005)
Teofilina, cápsulas	315.1	(2005)
Teofilina, comprimidos	315.2	(2005)
Tiabendazol	211	(2005)
Uréia	316	(2005)
Uva-ursi	212	(2005)
Vacina de vírus vivo contra rubéola e sarampo	317	(2005)
Vacina de vírus vivo contra varicela	318	(2005)
Cápsulas		
Cefadroxila	270.1	(2005)
Cloridrato de amitriptilina	279.1	(2005)
Cloridrato de fluoxetina	280.1	(2005)
Fluconazol	287.1	(2005)
Comprimidos		
Ácido acetilsalicílico	173.1	(2005)
Atenolol	268.1	(2005)
Cefadroxila	271.2	(2005)
Cetoconazol	272.1	(2005)
Cloridrato de amitriptilina	279.2	(2005)
Cloridrato de ciprofloxacino	141.1	(2005)
Cloridrato de fluoxetina	280.2	(2005)
Diclofenaco potássico	281.1	(2005)
Fenitoína	285.1	(2005)
Furosemida	152.1	(2005)
Haloperidol	293.1	(2005)
Isoniazida	295.1	(2005)
Levonorgestrel e etinilestradiol	296.1	(2005)
Paracetamol	167.1	(2005)
Teofilina	315.2	(2005)
Pó para solução injetável		
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2005)
Pó para suspensão injetável		
Benzilpenicilina procaína	84.1	(2005)
Pó para suspensão oral		
Cefadroxila	271.3	(2005)
Pomada		
Sulfato de neomicina e bacitracina zíncica	314.1	(2005)

Solução injetável		
Fenitoína sódica	286.1	(2005)
Haloperidol	293.2	(2005)
Insulina	36.1	(2005)
Solução oftálmica		
Cloridrato de ciprofloxacino	141.2	(2005)
Solução oral		
Haloperidol	293.3	(2005)
Soros		
Antibotrópico-laquéutico-crotálico	307	(2005)
Antilônômico para uso humano	308	(2005)
Antiloxoscélico	309	(2005)
Suspensão oral		
Fenitoína	285.2	(2005)
Mebendazol	159.1	(2005)
Vacinas		
Vírus vivo contra rubéola e sarampo	317	(2005)
Vírus vivo contra varicela	318	(2005)

TEXTOS REVISADOS DA 4ª EDIÇÃO E DE EDIÇÕES ANTERIORES

Monografias

Acetazolamida (259)

Ácido acetilsalicílico (173.1)

Ácido bórico (260)

Água purificada (263)

Álcool etílico (266)

Alho (267)

Bacitracina zíncica (268)

Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável (83.1)

Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável (84.1)

Borato de sódio (270)

Bromazepam, comprimidos (180.1)

Carqueja (182)

Cimetidina (136)

Citrato de potássio (273)

Claritromicina (225)

Clofazimina (16)

Cloreto de amônio (274)

Cloreto de cálcio diidratado (275)

Cloreto de cálcio hexaidratado (276)

Cloreto de zinco (277)

Cloridrato de amitriptilina (279)

Cloridrato de ciprofloxacino, comprimidos (141.1)

Cloridrato de ciprofloxacino, solução oftálmica (141.2)

Diclofenaco sódico (144)

Didanosina (230)

Dimetilsulfóxido (282)

Espinheira-santa (194)

Etinilestradiol (284)

Fenitoína (285)

Fosfato sódico riboflavina (291)

Furosemida (152)

Furosemida, comprimidos (152.1)

Haloperidol (293)

Hidróxido de cálcio (294)

Insulina (36)

Insulina, solução injetável (36.1)

Insulina humana (37)

Isoniazida (295)

Lanolina anidra (44)

Mebendazol, suspensão oral (159.1)

Nitrito de sódio (298)

Paracetamol (167)

Paracetamol, comprimidos (167.1)

Polietilenoglicol (300)

Polígala (301)

Ruibarbo (302)

Sais para reidratação oral (249)

Sulfato de bário (310)

Sulfato de estreptomicina (112)

Sulfato de neomicina (314)

Teofilina (315)

Tiabendazol (211)

Uréia (316)

Texto da Parte I

II Conteúdo
V.5.2.3 Ensaio biológico de insulina
Índice

#### NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO SEXTO FASCÍCULO

##### Monografias

Adenina (261)

Adenosina (262)

Água para injetáveis (264)

Alanina (265)

Atenolol (268)

Atenolol, comprimidos (268.1)

Cefadroxila (271)

Cefadroxila, cápsulas (271.1)

Cefadroxila, comprimidos (271.2)

Cefadroxila, pó para suspensão oral (271.3)

Cetoconazol (272)

Cetoconazol, comprimidos (272.1)

Cloridrato de amiodarona (278)

Cloridrato de amitriptilina, cápsulas (279.1)

Cloridrato de amitriptilina, comprimidos (279.2)

Cloridrato de fluoxetina (280)

Cloridrato de fluoxetina, cápsulas (280.1)

Cloridrato de fluoxetina, comprimidos (280.2)

Diclofenaco potássico (281)

Diclofenaco potássico, comprimidos (281.1)

Endro (283)

Fenitoína, comprimidos (285.1)

Fenitoína, suspensão oral (285.2)

Fenitoína, sódica (286)

Fenitoína sódica, solução injetável (286.1)

Fluconazol (287)

Fluconazol, cápsulas (287.1)

Fosfato de amônio dibásico (288)

Fosfato de cálcio dibásico diidratado (289)

Fosfato de sódio monobásico diidratado (290)

Haloperidol, comprimidos (293.1)

Haloperidol, solução injetável (293.2)

Haloperidol, solução oral (293.3)

Isoniazida, comprimidos (295.1)

Levonorgestrel (296)

Levonorgestrel e etinilestradiol, comprimidos (296.1)

Metafosfato de potássio (297)

Oleato de etila (299)

Solução anticoagulante citrato de sódio (303)

Solução anticoagulante citrato e glicose (304)

Solução anticoagulante citrato, fosfato e glicose (305)

Solução anticoagulante heparina (306)

Soro antibotrópico-laquétrico-crotálico (307)

Soro antilonômico para uso humano(308)

Soro antiloxoscélico (309)

Sulfato de cobre anidro (311)

Sulfato de indinavir (312)

Sulfato de indinavir, cápsulas (312.1)

Sulfato de magnésio heptaidratado (313)

Sulfato de neomicina e bacitracina zíncica, pomada (314.1)

Teofilina, cápsulas (315.1)

Teofilina, comprimidos (315.2)

Vacina de vírus vivo contra rubéola e sarampo (317)

Vacina de vírus vivo contra varicela (318)

Texto da Parte I

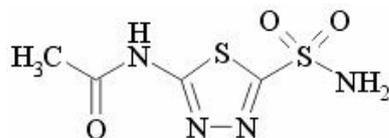
V.1.7 Contaminação por partículas
V.2.24 Condutividade
V.3.2.12 Ensaio-limite para chumbo

MONOGRAFIAS

259

ACETAZOLAMIDA

Acetazolamidum



C4H6N4O3S2	222,25	00053.01-5
------------	--------	------------

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

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C4H6N4O3S2, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

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

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, 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.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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. 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 pó de zinco. Colocar uma 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 hidróxido de sódio SR e 5 ml de água. Adicionar 1 ml de sulfato cúprico a 12,5% (p/V). 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 apresenta opalescência inferior à da suspensão de referência II (IV-3) e não é mais corada (V.2.12) que a solução (2).

Solução (1): adicionar 2,4 ml de solução base de cloreto férrico, 0,6 ml de solução base de cloreto cobaltoso e 7 ml de solução de ácido clorídrico 1% (V/V).

Solução (2): a 12,5 ml da solução(1) adicionar 87,5 ml de solução de ácido clorídrico 1% (V/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de amônia, acetato de etila e 2-propanol (20:30:50), como fase móvel. Deixar a cuba saturar por 1 hora, antes de desenvolver a placa. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 50 mg da amostra em mistura de volumes iguais de etanol e acetato de etila e completar para 10 ml com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 ml da solução (1) para 100 ml no mesmo solvente da solução (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 (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Dissolver 0,96 g da amostra em 20 ml de água, aquecer à ebulição até completa dissolução. Esfriar 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 (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de 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 potenciometricamente. Cada ml de hidróxido de sódio etanólico 0,1 M SV equivale a 22,225 mg de C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</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.

---

## XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

### Hidróxido de sódio etanólico 0,1 M SV

Preparação - Preparar solução de hidróxido de sódio a 50% (p/V) com água isenta de dióxido de carbono. Esfriar à temperatura ambiente e deixar sedimentar. Transferir 2 ml do sobrenadante para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com etanol.

Padronização - Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de ácido benzóico e dissolver em mistura de 10 ml de etanol e 2 ml de água. Titular com a solução de hidróxido de sódio etanólico 0,1 M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador, até aparecimento de coloração rósea

permanente. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 122,12 mg de ácido benzóico.

Conservação - Em recipientes bem-fechados, inertes (tipo polietileno).

Armazenagem - Proteger da exposição ao dióxido de carbono.

Segurança - Cáustico.

260

## ÁCIDO BÓRICO

Acidum boricum

H3BO3	61,83	00086.01-0
-------	-------	------------

Ácido bórico

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de H3BO3, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, untuoso ao tato, ou cristais brilhantes incolores.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em água fervente e em 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 das soluções. 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 é límpida e incolor. Dissolver 1 g da amostra em 10 ml de etanol fervente. A solução é incolor e não é mais opalescente que a Suspensão referência II (IV-3).

pH (V.2.19). 3,8 a 4,8. Determinar na solução obtida em Aspecto da solução.

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

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). Determinar em 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução. Preparar a solução padrão misturando 2,5 ml de solução padrão de chumbo (2 ppm) com 7,5 ml de água. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,0015% (15 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 2,7 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,045% (450 ppm).

Perda por dessecação. Dessecar em sílica-gel por 5 horas. No máximo 0,5%.

### DOSEAMENTO

Dissolver, sob aquecimento, 1 g da amostra em 100 ml de água contendo 15 g de manitol. 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 61,830 mg de H3BO3.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

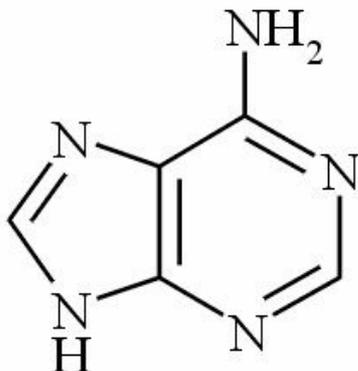
## CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico.

261

## ADENINA

Adeninum



C5H5N5	135,13	07318.01-4
--------	--------	------------

1H-Purina-6-amina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C5H5N5, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água e em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico. Dissolve-se em soluções diluídas de ácidos minerais e de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 adenina padrão, 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. Aquecer à ebulição durante 15 minutos, sob agitação constante, 1 g da amostra com 3,5 ml de anidrido propiônico. Esfriar. À massa cristalina obtida adicionar 15 ml de éter de petróleo e aquecer à ebulição, agitando energicamente. Esfriar e filtrar. Lavar o precipitado com duas porções de 5 ml de éter de petróleo. Dissolver o precipitado em 10 ml de água, aquecendo à ebulição durante 1 minuto. Filtrar a mistura em temperatura compreendida entre 30 °C e 40 °C. Deixar esfriar, filtrar e secar o precipitado entre 100 °C e 105 °C durante 1 hora. O ponto de fusão do precipitado está compreendido entre 237 °C e 241 °C.

## ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 0,5 g da amostra em ácido clorídrico diluído e completar para 50 ml com o mesmo solvente. A solução é límpida e incolor.

Acidez e alcalinidade. Dispersar 2,5 g da amostra em água e completar para 50 ml com o mesmo solvente. Aquecer à ebulição durante 3 minutos e esfriar. Completar para 50 ml com água e filtrar. A 10 ml do filtrado adicionar 0,1 ml de solução de azul de bromotimol SI e 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV. Produz-se coloração azul. Adicionar 0,4 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV. Produz-se coloração amarela.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de amônia concentrada, acetato de etila e propanol (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 0,1 g da amostra em ácido acético diluído. Aquecer, se necessário. Completar para 10 ml com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 1 ml da solução (1) para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ácido acético diluído.

Solução (3): dissolver 10 mg de adenina padrão em ácido acético diluído. Aquecer, se necessário. Completar para 10 ml com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 1 ml da solução (2) para 20 ml com ácido acético diluído.

Solução (5): dissolver 10 mg de adenina padrão e 10 mg de adenosina padrão em ácido acético diluído. Aquecer, se necessário. Completar para 10 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar quente. 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%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a solução (5) apresentar duas manchas nitidamente separadas.

Íon amônio. Preparar uma pequena câmara utilizando 2 vidros de relógio de 60 mm de diâmetro, colocados bordo a bordo. Adirir 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 0,05 ml de solução de cloreto de amônio a 0,0296% (p/V), 0,5 ml de água e 0,30 g de óxido de magnésio. No máximo 0,01% (100 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Dispersar 2,5 g da amostra em água e completar para 50 ml com o mesmo solvente. Aquecer à ebulição durante 3 minutos, esfriar, completar para 50 ml com água e filtrar. A 10 ml do filtrado, adicionar 1 ml de amônia concentrada, filtrar e lavar o precipitado com pouca quantidade de água. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Dispersar 2,5 g da amostra em água e completar para 50 ml com o mesmo solvente. Aquecer à ebulição durante 3 minutos, esfriar, completar para 50 ml com água e filtrar. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,03% (300 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 20 ml de anidrido acético e 30 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 13,513 mg de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

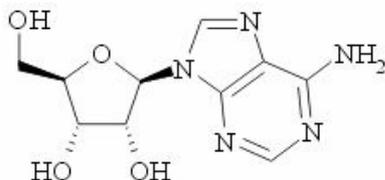
## CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido.

262

## ADENOSINA

Adenosini



C10H13N5O4	267,24	00285.01-3
------------	--------	------------

9-β-D-Ribofuranosil-9H-purina-6-amina

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C10H13N5O4, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Levemente solúvel em água, solúvel em água aquecida, praticamente insolúvel em cloreto de metileno e em etanol. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 233 °C a 238 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): -45° a -49°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2,5% (p/V) em ácido clorídrico M, dentro de 10 minutos após o preparo.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 adenosina padrão, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dispersar 2,5 g da amostra em 50 ml de água e aquecer até ebulição. Esfriar, filtrar sob pressão reduzida e diluir para 50 ml com o mesmo solvente. A solução é límpida e incolor.

Acidez e alcalinidade. Dispersar 2,5 g da amostra em água e completar para 50 ml com o mesmo solvente. Aquecer à ebulição, esfriar, filtrar e completar para 50 ml com água. A 10 ml do filtrado, adicionar 0,1 ml de solução de púrpura de bromocresol SI e 0,1 ml de ácido clorídrico 0,01 M SV. A solução torna-se amarela. Adicionar 0,4 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV. A solução torna-se violeta-azulada.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de amônia concentrada, água e propanol (10:30:60), 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 ácido acético diluído. Aquecer, se necessário, em banho-maria. Completar para 5 ml com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 ml da solução (1) para 100 ml com água, de forma a obter solução a 0,4 mg/ml.

Solução (3): dissolver 10 mg de adenosina padrão e 10 mg de adenina padrão em ácido acético diluído. Aquecer, se necessário, em banho-maria. Completar para 10 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar quente. 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%). Nebulizar com solução a 0,5% (p/V) de permanganato de potássio em hidróxido de sódio M. Secar a placa em corrente de ar quente. 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%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a solução (3) apresentar duas manchas nitidamente separadas.

Amônia (V.3.2.6). Suspender 0,5 g da amostra em 10 ml de água, agitar por 30 segundos e filtrar. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para amônia. No máximo 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Suspender 2,5 g da amostra em 50 ml de água e aquecer até ebulição. Esfriar, filtrar sob pressão reduzida e diluir para 50 ml com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,01% (100 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Suspender 2,5 g da amostra em 50 ml de água e aquecer até ebulição. Esfriar, filtrar sob pressão reduzida e diluir para 50 ml com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,02% (200 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em mistura de 20 ml de anidrido acético e 30 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 26,724 mg de C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

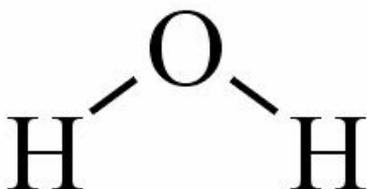
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico.

263

#### ÁGUA PURIFICADA

Aqua purificata



H<sub>2</sub>O 18,02

Água

Água purificada é a água para a preparação de medicamentos que não requeiram água estéril e apirogênica. É preparada por destilação, por troca iônica, osmose reversa ou por outro processo adequado. É livre de adição de qualquer substância.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 cor vermelha. Adicionar 0,1 ml de solução de azul de bromotimol SI em 10 ml da amostra. A solução não adquire cor azul.

Substâncias oxidáveis. Adicionar 10 ml de ácido sulfúrico M e 0,1 ml de permanganato de potássio 0,02 M SV em 100 ml da amostra e deixar em ebulição durante 5 minutos. A solução permanece com coloração, fracamente, rósea.

Condutividade (V.2.24). Cumpre o teste.

Amônio. Adicionar 1 ml da solução de tetraiodomercurato de potássio alcalino SR 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 tetraiodomercurato de potássio alcalino SR a uma mistura de 4 ml de solução padrão de amônio 1 ppm NH<sub>4</sub> e 16 ml de água isenta de amônio. No máximo 0,2 ppm.

Cálcio e magnésio. Adicionar 2 ml de tampão de cloreto de amônio pH 10,0; 0,5 ml negro de eriocromo T e 0,5 ml de edetato de sódio 0,01 M em 100 ml da amostra. Uma coloração azul límpida é produzida.

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 0,1 ml de solução saturada de cloreto de potássio 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 da mesma maneira, utilizando uma mistura de 4,5 ml de água livre de nitrato e 0,5 ml de solução padrão de nitrato 2 ppm NO<sub>3</sub>, recém preparada. No máximo 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.

Metais pesados (V.3.2.3). Transferir 200 ml de amostra para béquer de vidro e aquecer em banho-maria até que o volume seja reduzido a 20 ml. Medir 12 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em Métodos de reação com tioacetamida (Método I). Preparar a solução padrão a partir da solução padrão de chumbo 1 ppm Pb. No máximo 0,1 ppm.

Contagem de microorganismos viáveis totais (V.5.1.6.1). 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 farmacopéico validado. No máximo 100 UFC/ml.

Resíduo por evaporação. Evaporar 100 ml da amostra em banho-maria e secar em estufa entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,001% (1 mg).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes poliméricos ou de vidro, adequadamente identificados, que assegurem as propriedades físico-químicas e microbiológicas exigidas. 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.

## XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido sulfúrico livre de nitrogênio

Fórmula e massa molecular - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - 98,07

Especificação - Contém, no mínimo 96 por cento (p/p)

Conservação - Recipientes bem-fechados.

Segurança - Irritante. Corrosivo.

Água livre de amônia

Preparação - Transferir 0,1 ml de ácido sulfúrico 96% (p/p) para 100 ml de água e destilar empregando equipamento com paredes isentas de amônia.

Água livre de nitrato

Preparação - Transferir 5 mg de permanganato de potássio e 5 mg de hidróxido de bário para 100 ml de água e destilar empregando equipamento com paredes isentas de nitrato.

Difenilamina

Fórmula e massa molecular - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - 169

Especificação - Contém no mínimo 98 por cento (p/p)

Descrição - Pó cristalino incolor ou fracamente amarelo.

Características físicas - Ponto de fusão: 54 °C.

Conservação - Recipientes bem-fechados.

Difenilamina 0,1%

Preparação - Preparar quando da utilização. Dissolver 0,1 g de difenilamina em 100 ml de ácido sulfúrico concentrado. A solução de difenilamina é incolor.

Conservação - proteger da luz.

Oxalato de sódio 0,05 M

Preparação - Pesar, exatamente 6,7 g de oxalato de sódio e dissolver em 1 000 ml de água.

Solução padrão de nitrato (2 ppm NO<sub>3</sub>)

Preparação - Dissolver 1,2903 g de nitrato de amônio em 1 000 ml de água, corresponde a 1000 µg/ml de nitrato. Para uso diluir 1:500.

Solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>)

Preparação - Dissolver 0,4444 g de nitrato de amônio em 1 000 ml de água destilada, corresponde a 100 µg/ml de amônio. Para uso diluir 1:100.

Solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>)

Preparação - Dissolver 0,4444 g de nitrato de amônio em 1 000 ml de água destilada, corresponde a 100 µg/ml de amônio. Para uso diluir 1:100.

Tetraiodomercurato de potássio alcalino

Preparação - Dissolver 11 g de iodeto de potássio e 15 g de iodeto de mercúrio (II) e diluir a 100 ml com água. Imediatamente antes de

usar, misturar a solução com igual volume de hidróxido de sódio 25 % (p/V).

Oxalato de sódio 0,05 M

Preparação - Pesar, exatamente 6,7 g de oxalato de sódio e dissolver em 1 000 ml de água.

### XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

Permanganato de potássio 0,02 M SV

Preparação - Dissolver cerca de 3,2 g de permanganato de potássio em 1 000 ml de água, mantendo-se a temperatura entre 60 a 70 °C por duas horas e filtrar a parte insolúvel usando funil de vidro sinterizado.

Padronização - Padronizar utilizando solução de oxalato de sódio 0,05 M. Pipetar exatamente 50 ml de solução padrão de oxalato de sódio para erlenmeyer, adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 1:1 e manter a temperatura a 60 °C. Titular até a obtenção de coloração levemente rósea.

### XII.4. TAMPÕES

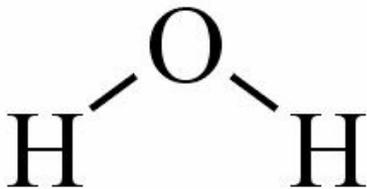
Tampão de cloreto de amônio pH 10,0

Preparação - Dissolver 5,4 g de cloreto de amônio em 20 ml de água, adicionar 35 ml de amônia 10 M e diluir para 100 ml com água.

264

### ÁGUA PARA INJETÁVEIS

Aqua ad injectabilia



H<sub>2</sub>O 18,02

Água

Água para injetáveis é o insumo utilizado na preparação de medicamentos para administração parenteral como veículo e para a dissolução ou diluição de substâncias ou especialidades farmacêuticas. É, também, utilizada em aplicações farmacêuticas, tais como limpeza de certos equipamentos e na preparação de fármacos.

Água para injetáveis é obtida por destilação em equipamento cujas partes em contato com a água são de vidro neutro, quartzo ou metal apropriado. Pode, ainda, ser obtida por processo equivalente ou superior à destilação na remoção de contaminantes químicos ou microrganismos. O processo de obtenção deve ser validado.

Para assegurar a qualidade apropriada da água, sua produção deve ser monitorada por meio de procedimentos validados que controlem sua condutividade elétrica e contagem microbiana.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.

### ENSAIOS DE PUREZA

Cumprir com os testes prescritos na monografia de Água purificada e com os seguintes testes adicionais.

Contagem de microorganismos viáveis totais (V.5.1.6.1). 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 farmacopéico validado. Utilizar, pelo menos 200 ml de amostra. No máximo 10 UFC /100 ml.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9.) No máximo 0,25 UI de endotoxinas por mililitro.

Água esterilizada para injetáveis

Água esterilizada para injetáveis é a Água para injetáveis que foi distribuída em recipientes adequados, fechados e esterilizados por calor em condições que assegurem que o produto ainda cumpre com o teste para endotoxinas bacterianas. A água esterilizada é livre da adição de qualquer substância.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Cumprir com os testes prescritos na monografia de Água purificada, com as modificações abaixo descritas, e com testes adicionais referentes à contaminação por partículas, esterilidade e endotoxinas bacterianas.

Acidez ou alcalinidade. Em 20 ml de amostra adicionar 0,05 ml de vermelho de fenol SI. Se a solução é amarela, torna-se vermelha com a adição de 0,1 ml de hidróxido de sódio 0,01 M; sendo vermelha, torna-se amarela com a adição de 0,15 ml de ácido clorídrico 0,01 M.

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 rósea.

Cloretos. Adicionar 1 ml de ácido nítrico SR e 1 ml de nitrato de prata SR em tubo de Nessler contendo 40 ml da amostra. Completar o volume para 50 ml com água. Homogeneizar e deixar ao abrigo da luz. Desenvolver em paralelo o padrão, utilizando 4 ml da solução padrão de cloreto 5 ppm e proceder conforme amostra. Examinar as soluções ao longo dos eixos verticais dos tubos. A turbidez desenvolvida pela amostra não deve ser superior à desenvolvida pelo padrão. No máximo 0,5 ppm.

Resíduo por evaporação. Evaporar 100 ml de amostra até secar em banho-maria e secar em estufa a 100°C a 105°C. Para recipientes com volume de 10 ml ou menos, o peso do resíduo não será maior que 4 mg (0,004%). Para recipientes com volume maior que 10 ml, o peso do resíduo não será maior que 3 mg (0,003%).

Contaminação por partículas: partículas sub-visíveis (V.1.7). Cumprir com o teste A ou B, conforme o volume dos recipientes.

Esterilidade (V.5.1.1). Cumprir o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,25 UI de endotoxinas por mililitro.

#### 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.

#### XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido sulfúrico livre de nitrogênio

Fórmula e massa molecular - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - 98,07

Especificação - Contém, no mínimo 96 por cento (p/p)

Conservação - Recipientes bem fechados.

Segurança - Irritante. Corrosivo.

Água livre de nitrato

Preparação - Transferir 5 mg de permanganato de potássio e 5 mg de hidróxido de bário para 100ml de água e destilar empregando equipamento com paredes isentas de nitrato.

Difenilamina

Fórmula e massa molecular - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - 169

Especificação - Contém no mínimo 98 por cento (p/p)

Descrição - Pó cristalino incolor ou fracamente amarelo.

Características físicas - Ponto de fusão: 54 °C.

Conservação - Recipientes bem fechados.

Difenilamina 0,1%

Preparação - Preparar quando da utilização. Dissolver 0,1 g de difenilamina em 100 ml de ácido sulfúrico concentrado. A solução de difenilamina é incolor.

Conservação - proteger da luz.

Oxalato de sódio 0,05 M

Preparação - Pesar, exatamente 6,7 g de oxalato de sódio e dissolver em 1 000 ml de água.

Solução padrão de nitrato (2 ppm NO<sub>3</sub>)

Preparação - Dissolver 1,2903 g de nitrato de amônio em 1 000 ml de água, corresponde a 1 000 µg/ml de nitrato. Para uso diluir 1:500.

Solução padrão de cloreto (5 ppm Cl)

Preparação - Transferir 1 ml de solução de cloreto de sódio 0.0824% (p/V) para frasco volumétrico de 100 ml e completar o volume com água no momento do uso.

Solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>)

Preparação - Dissolver 0,4444 g de nitrato de amônio em 1 000 ml de água destilada, corresponde a 100 µg/ml de amônio. Para uso diluir 1:100.

Solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>)

Preparo - Dissolver 0,4444 g de nitrato de amônio em 1000 ml de água destilada, corresponde a 100 µg/ml de amônio. Para uso diluir 1:100.

Tetraiodomercurato de potássio alcalino

Preparação - Dissolver 11 g de iodeto de potássio e 15 g de iodeto de mercúrio (II) e diluir a 100 ml com água. Imediatamente antes de usar, misturar a solução com igual volume de hidróxido de sódio 25 % (p/V).

### XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

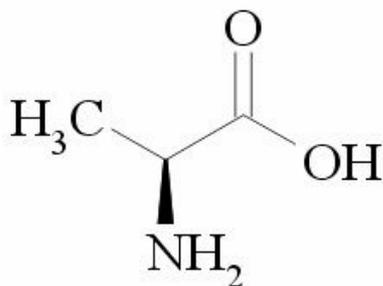
Permanganato de potássio 0,02 M SV

Preparação - Dissolver cerca de 3,2 g de permanganato de potássio em 1 000 ml de água, mantendo-se a temperatura entre 60 a 70 °C por duas horas e filtrar a parte insolúvel usando funil de vidro sinterizado.

Padronização - Padronizar utilizando solução de oxalato de sódio 0,05 M. Pipetar exatamente 50 ml de solução padrão de oxalato de sódio para erlenmeyer, adicionar 10 ml de ácido sulfúrico 1:1 e manter a temperatura a 60 °C. Titular até a obtenção de coloração levemente rósea.

## ALANINA

## Alaninum



C3H7NO2	89,09	00310.01-8
---------	-------	------------

## L-Alanina

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

Caracteres físicos. 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 (V.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 (V.2.14-4) 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 alanina padrão, 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. Proceder conforme descrito em Poder rotatório específico.

## 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 e não mais corada que a solução (2).

Solução (1): 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).

Solução (2): a 5 ml da solução (1) adicionar 95 ml de solução de ácido clorídrico a 1% (V/V).

pH (V.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 (V.2.17.1), utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e 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): preparar solução a 10 mg/ml da amostra 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): preparar solução a 0,2 mg/ml de alanina padrão em água.

Solução (5): dissolver 10 mg de alanina padrão e 10 mg de glicina padrão em água e completar 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 será válido se o cromatograma obtido com a solução (5) apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

Íon 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 (V.3.2.1). No máximo 0,05% (500 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método III). No máximo 0,003% (30 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). No máximo 0,0015% (15 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). No máximo 0,03% (300 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra e dissolver em 3 ml de ácido fórmico anidro. Adicionar 30 ml de ácido acético anidro glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5) ou utilizar 0,1 ml de naftolbenzeína SI como indicador, 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.

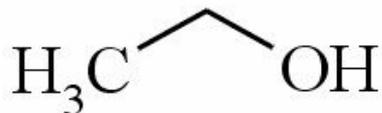
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido.

266

#### ÁLCOOL ETÍLICO

Alcohol ethylicus



C2H6O	46,07	00328.01-4
-------	-------	------------

#### Etanol

Contém, no mínimo, 92,3% (p/V) e, no máximo, 93,8% (p/V), correspondendo a, no mínimo, 94,9% (V/V) e, no máximo, 96,0% (V/V) de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, a 15,56 °C.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Líquido límpido, incolor, transparente, volátil, inflamável, de odor característico e sabor ardente.

Solubilidade. Miscível com água, com acetona, com benzeno, com clorofórmio, com éter etílico e com glicerol.

#### Constantes físico-químicas

Densidade relativa (V.2.5): 0,812 a 0,816 a 15,56 °C, indicando teor entre 92,3% e 93,8% (p/V) ou entre 94,9% e 96,0% (V/V) de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar, em béquer de vidro, 5 gotas da amostra com 1 ml de solução de permanganato de potássio a 1% (p/V) e 5 gotas de ácido sulfúrico M. Cobrir o béquer, imediatamente, com papel de filtro umedecido com solução recentemente preparada de 0,1 g de nitroferriacianeto de sódio e 0,25 g de piperazina em 5 ml de água. Manchas de coloração azul são formadas no papel de filtro tornando-se pálidas após alguns minutos.

B. A 5 ml de solução aquosa a 10% (V/V) adicionar 1 ml de hidróxido de sódio M. Acrescentar, lentamente, 2 ml de iodo SR. Observa-se desprendimento de odor de iodofórmio e formação de precipitado amarelo dentro de 30 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. A 50 ml da amostra adicionar 50 ml de água recentemente fervida e algumas gotas de fenolftaleína SR. Titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV, até a coloração rosa persistir durante 30 segundos. No máximo, 0,9 ml do titulante é necessário para viragem do indicador.

Álcool amílico e substâncias carbonizáveis não voláteis. Evaporar 25 ml da amostra à temperatura ambiente, em cápsula de porcelana, protegendo contra a poeira, até que a superfície da cápsula permaneça úmida. As colorações vermelha ou marrom não devem ser produzidas imediatamente após adição de algumas gotas de ácido sulfúrico.

Aldeídos e outras substâncias orgânicas estranhas. Utilizar proveta com tampa previamente lavada com ácido clorídrico, rinsada com água e, finalmente, com a amostra. Colocar 20 ml da amostra na proveta e resfriar a aproximadamente 15 °C. Adicionar 0,1 ml de permanganato de potássio 0,02 M, anotando exatamente o momento da adição. Misturar imediatamente invertendo a proveta e deixar em repouso a 15 °C por 5 minutos. A coloração rosa formada não deve desaparecer completamente.

Limite de acetona e álcool isopropílico. A 1 ml da amostra adicionar 1 ml de água, 1 ml de solução saturada de fosfato de sódio dibásico e 3 ml de solução saturada de permanganato de potássio. Aquecer entre 45 °C e 50 °C e aguardar descoloração do permanganato de potássio. Adicionar 3 ml de hidróxido de sódio 2,5 M e filtrar, sem lavar, por meio de filtro de vidro sinterizado. Preparar solução padrão pela mistura de 1 ml de solução saturada de fosfato de sódio dibásico, 3 ml de hidróxido de sódio 2,5 M, 80 µg de acetona e 5 ml de água. A cada solução adicionar 1 ml de furfural a 1% (V/V). Deixar em repouso por 10 minutos. A 1 ml de cada solução adicionar 3 ml de ácido clorídrico. A coloração rosa produzida não deve ser mais intensa do que a do padrão.

Metanol. A uma gota da amostra acrescentar uma gota de água, uma gota de ácido fosfórico a 5% (V/V) e uma gota de permanganato de potássio a 5% (p/V). Misturar e deixar em repouso por 1 minuto. Gotejar metabissulfito sódico a 5% (p/V) até que a coloração do permanganato de potássio desapareça. Se coloração marrom persistir, adicionar uma gota de ácido fosfórico a 5% (V/V). À solução incolor adicionar 5 ml de ácido cromotrópico SR recentemente preparado e aquecer em banho-maria a 60 °C por 10 minutos. A solução não

adquire coloração violeta.

Substâncias insolúveis em água. Misturar a amostra com igual volume de água. A mistura permanece clara 30 minutos após ser resfriada a 10 °C.

Limite de resíduos não voláteis. Evaporar em banho-maria 40 ml da amostra, em cápsula de porcelana previamente dessecada e tarada. Dessecar o resíduo, em estufa a 105 °C por uma hora. No máximo 1 mg.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos do calor.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Adjuvante.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido cromotrópico SR

Preparação - Adicionar 75 ml de ácido sulfúrico em 33,3 ml de água. Dissolver 50 mg de ácido cromotrópico ou seu sal dissódico em 100 ml da solução anterior.

267

#### ALHO

*Allii sativi bulbos*

*Allium sativum* L. - LILIACEAE

A droga vegetal consiste do bulbo ou seus bulbilhos maduros e dessecados, desprovidos de raízes, caule, folhas normais, folhas protetoras escamosas e prófios escariosos, contendo, no mínimo, 0,45% de alicina.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem odor aliáceo forte e sabor característico, acre, persistente e irritante.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Bulbo subgloboso, composto por 6 a 20 bulbilhos (dentes-de-alho), de diferentes tamanhos, reunidos sob um involúcro comum de várias folhas protetoras escamosas, esbranquiçadas ou rosadas, inteiras e membranáceas, que se destacam facilmente. Os bulbilhos estão inseridos em um pequeno caule, discóide, achatado, que apresenta em sua porção mediana superior um prolongamento que corresponde ao escapo. Da face inferior do caule partem numerosas raízes adventícias fibrosas, amarelo-esbranquiçadas. O bulbilho tem coloração esbranquiçada, rósea ou violácea, é ovóide, comprimido lateralmente, ligeiramente arqueado, assimétrico, com três a quatro lados, com a face externa convexa, as faces laterais planas e a face interna plano-côncava; a porção inferior mostra a cicatriz de sua inserção no caule. Cada bulbilho é envolvido por um prófio escarioso e protetor, que circunda um catáfilo de reserva (raro dois), carnoso e suculento. O prófio escarioso é liso, contínuo, cartilaginoso, brilhante, e mais ou menos resistente. O catáfilo carnoso corresponde à droga, que quando seccionado transversalmente mostra em sua região mediana uma porção amarelada a amarelo-esverdeada, correspondente aos primórdios das folhas aéreas, conduplicados longitudinalmente. Em secção longitudinal, observa-se que estes primórdios preenchem a porção mais interna do bulbilho, no sentido basal-apical.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O catáfilo de reserva, em vista frontal, exibe células retangulares ou quadrangulares, de paredes sinuosas. Em algumas células, as paredes anticlinais mostram um deslocamento da parede primária, com espessamento da lamela média, de coloração acastanhada. Os núcleos são evidentes. Raramente ocorrem estômatos. Em secção transversal, observa-se uma cutícula fina. A epiderme voltada para a face abaxial ou epiderme externa é uniestratificada e formada por células retangulares a quadrangulares de paredes finas, exceto a periclinal externa que é mais espessa. O parênquima fundamental é mucilaginoso e constituído por grandes células incolores, arredondadas, de paredes finas, com núcleos visíveis, muitas delas com conteúdo granuloso. Neste tecido ocorrem numerosos feixes vasculares dispostos irregularmente, frequentemente anastomosados e laticíferos, que acompanham estas estruturas vasculares. Os laticíferos também ocorrem isoladamente. Os feixes vasculares são colaterais e pouco desenvolvidos, apresentando uma ou duas bainhas parenquimáticas de células com conteúdo amarelo-claro, quando observadas sem a utilização de corante. Os laticíferos não são facilmente identificáveis quando utilizado corante, por serem pequenos, confundindo-se com as células parenquimáticas. A epiderme voltada para a face adaxial ou epiderme interna do catáfilo de reserva consiste de uma única camada de células quadrangulares, muito menores do que as da camada epidérmica externa, com cutícula fina e lisa, delimitando a região dos primórdios foliares. Em vista longitudinal, os elementos traqueais têm espessamento de parede helicoidal ou anelado. As células da bainha parenquimática e alguns laticíferos acompanham a anastomose dos feixes vasculares. Os laticíferos são formados por células elípticas curtas, dispostas em série, com conteúdo granuloso pardo a castanho escuro, quando submetidos a corante. Não ocorrem grãos de amido.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O prófalo escarioso, se presente como impureza, em vista frontal, mostra epiderme com células alongadas, paralelas entre si, com exceção da porção terminal de algumas células, que se estreitam. As paredes celulares da epiderme da face abaxial ou externa são mais espessas e as pontoações mais evidentes do que as da epiderme da face adaxial. Em secção transversal, na face abaxial ou externa, ocorre uma cutícula fina e lisa, seguida de epiderme uniestratificada, formada por células esclerificadas, retangulares a quadrangulares, de paredes muito espessas, com conspícuas pontoações. Estas células apresentam-se acastanhadas, com ou sem emprego de corante, sendo comuns cristais prismáticos de oxalato de cálcio de diferentes formas. Abaixo desta, ocorre uma ou duas camadas de células hialinas, achatadas tangencialmente, de paredes espessas e não esclerificadas, com grande quantidade de cristais. O parênquima, desprovido de cloroplastídeos, é formado por células elípticas no sentido tangencial, de paredes finas, com amplos espaços intercelulares e ausência de cristais. Feixes vasculares pequenos, do tipo colateral, distribuem-se neste parênquima. Células parenquimáticas achatadas tangencialmente, de paredes espessas, de menores dimensões do que aquelas voltadas para a face abaxial, contendo muitos cristais, ocorrem junto à epiderme voltada para a face adaxial ou interna. Esta última é formada por células esclerificadas, menores do que as da face abaxial e com as mesmas características desta.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração amarelo-esbranquiçada a rosado-esbranquiçada; porções da epiderme do catáfilo de reserva; numerosos fragmentos com grandes células de parênquima de paredes finas e conteúdo granuloso; laticíferos; elementos traqueais lignificados, com espessamento de parede helicoidal ou anelado; elementos traqueais acompanhados de células de parênquima de paredes finas; como impurezas, porções da epiderme dos prófilos escariosos em vista frontal, porções da epiderme dos prófilos em secção transversal; traqueídes; cristais prismáticos de diferentes formas.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel F254, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e a fase superior da mistura de álcool n-butílico, álcool n-propílico, ácido acético glacial e água (3:1:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µl da solução (1) e da solução (2), recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): cortar o bulbo em pequenos pedaços, extrair 1 g da droga duas vezes com 20 ml da mistura metanol e água (1:1), agitar durante 5 minutos e reunir os extratos. Filtrar e concentrar a um volume de 5 ml sob pressão reduzida.

Solução (2): dissolver 5 mg de alanina em 10 ml de água e diluir para 20 ml com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com ninidrina SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 10 minutos. Observar imediatamente a placa. O cromatograma da solução (1) apresenta uma mancha de coloração violeta a vermelho acastanhado na mesma altura que a obtida com a solução (2) (Rf de aproximadamente 0,5). O cromatograma obtido com a solução (1) apresenta, ainda, mancha de coloração rosada referente a metionina (Rf aproximadamente 0,43) e mancha de coloração violeta- rosada referente a alicina (Rf aproximadamente 0,3).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 5%.

Água (V.4.2.3). No máximo 7%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 5%.

## DOSEAMENTO

### Alicina

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, 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 0,8 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fórmico anidro a 1% (V/V) e metanol (40:60).

Solução amostra: pesar, exatamente, cerca de 0,8 g do bulbo do alho liofilizado ou seco a temperatura inferior a 65 °C, transferir para balão volumétrico de 50 ml e adicionar 20 ml de água. Deixar em banho de ultra-som a 4 °C, por 5 minutos. Deixar a solução em temperatura ambiente por 30 minutos. Centrifugar por 30 minutos. Transferir 10 ml do sobrenadante para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com mistura de ácido fórmico a 1% (V/V) em água e metanol (40:60), obtendo a solução estoque. Agitar e centrifugar durante 5 minutos. Transferir 0,5 ml da solução de padrão interno para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com a solução estoque.

Solução de padrão interno: transferir, exatamente, cerca de 20 mg de p-hidroxibenzoato de butila, para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com mistura de metanol e água (50:50).

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µl da solução de padrão interno e 10 µl da solução amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de p-hidroxibenzoato de butila na amostra a partir das respostas obtidas para a solução amostra em relação à solução padrão interno. Calcular o teor de alicina em percentagem segundo a equação:

$$\text{Alicina (\%)} = \frac{F_1 \times m_2 \times 22,75}{F_2 \times m_1}$$

em que

F1 = área do pico correspondente à alicina na solução amostra;

F2 = área do pico correspondente ao p-hidroxibenzoato de butila na solução amostra;

m1 = massa em gramas da amostra;

m2 = massa em gramas de p-hidroxibenzoato de butila em 100 ml de solução de padrão interno.

1 mg de p-hidroxibenzoato de butila corresponde a 8,65 mg de alicina.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## LEGENDA

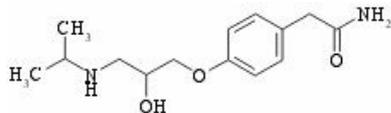
Figura 1. *Allium sativum* L. - A. aspecto geral do bulbo composto; rd. raízes adventícias; esc. escapo; B. bulbilhos; B1. vista dorsal; B2. vista ventral; B3. vista lateral; ci. cicatriz; C. aspecto da porção caulinar do bulbo, após a retirada dos bulbilhos; c. caule discóide; ci. cicatriz da inserção do bulbilho; esc. escapo; D. secção longitudinal de um bulbilho; ct. catáfilo de reserva; pr. primórdio foliar; pro. prófilo escamoso; E. secção transversal de um bulbilho; pr. primórdio foliar; F. detalhes de porções da epiderme do prófilo escarioso em vista frontal; F1. epiderme voltada para a face abaxial; F2. epiderme voltada para a face adaxial; G. detalhe da secção transversal do prófilo escarioso; ab. face abaxial; ad. face adaxial; cr. cristais; cu. cutícula; ep. epiderme esclerificada; ppe. parênquima com células de paredes espessadas; H. detalhe da epiderme voltada para a face abaxial ou externa do catáfilo de reserva em vista frontal; epa. espessamento da parede anticlinal; gl. gota lipídica; I. detalhe da porção externa do catáfilo de reserva em secção transversal; cu. cutícula; ep. epiderme; pre. parênquima de reserva; J. detalhe da porção interna do catáfilo em secção transversal; cu. cutícula; ep. epiderme; pre. parênquima de reserva; L. feixe vascular em secção transversal; bv. bainha vascular; f. floema; x. xilema; M. elementos de vaso em vista longitudinal com espessamento de

parede helicoidal; N. laticífero em vista longitudinal. As escalas correspondem: em A e C a 2 cm; em B a 1,5 cm; em D e E a 0,5 cm; em F, G, H, I, J, L, M e N a 100 µm.

268

ATENOLOL

Atenololum



C14H22N2O3	266,34	00683.01-9
------------	--------	------------

4-[-2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzenoacetamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C14H22N2O3, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em ácido acético glacial e em etanol, pouco solúvel em diclorometano, muito pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em acetonitrila.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 152 °C a 155 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 atenolol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 padrão. A razão entre os valores de absorvâncias medidos a 275 nm em 282 nm está compreendida entre 1,15 e 1,20.

C. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, 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 seguintes soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em metanol de modo a obter solução a 10 mg/ml.

Solução (2): dissolver quantidade exatamente pesada de atenolol padrão em metanol de modo a obter solução a 10 mg/ml.

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

Poder rotatório (V.2.8). +0,10° a -0,10°. Determinar em solução a 1% (p/V) em água.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito no método B de Doseamento. Preparar as soluções (1) e (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 1 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 das soluções (1) e (2), registrar os cromatogramas por um período superior a seis vezes o tempo de retenção do pico do atenolol e medir as áreas dos os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza presente no cromatograma obtido com a solução (1) pela fórmula:  $0,5 \times (r_i / r_a)$ , onde,  $r_i$  é a área do pico de cada impureza individual obtido no cromatograma da solução (1) e  $r_a$  é a área do pico de atenolol obtido no cromatograma da solução (2). No máximo 0,25% para qualquer impureza individual e, no máximo, 0,5% para a soma de todas as impurezas presentes.

Cloretos (V.3.2.1). No máximo 0,1% (1 000 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesas, 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 resultantes em 275 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na amostra, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 226 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 0,6 ml/minuto.

Tampão heptanossulfonato pH 3,0: dissolver 1,1 g de 1-heptanossulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 700 ml de água, adicionar 2 ml de dibutilamina e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico 0,8 M.

Fase móvel: mistura de tampão heptanossulfonato pH 3,0 e metanol (70:30).

Solução amostra: transferir, exatamente, cerca de 0,1 g de amostra, para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de fase móvel e deixar em ultra-som por 5 minutos. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com fase móvel. Homogeneizar.

Solução padrão: transferir, exatamente, cerca de 25 mg de atenolol padrão, para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 12 ml de fase móvel e deixar em ultra-som por 5 minutos. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Transferir 5 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com fase móvel, de modo a obter solução a 10 µg/ml. Homogeneizar.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 5 000 pratos teóricos. 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, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA.

Anti-hipertensivo.

268.1

ATENOLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C14H22N2O3.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 ultra-som até a desintegração do comprimido. Prosseguir conforme descrito no método A de Doseamento a partir de "Aquecer a suspensão resultante".

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 µg/ml e proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Atenolol. Calcular a quantidade de C14H22N2O3 dissolvida no meio, comparando as áreas dos picos obtidos com a de solução de atenolol padrão na concentração de 10 µg/ml, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C14H22N2O3 se dissolvem em 30 minutos.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). 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 C14H22N2O3 nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 1 000 ml, adicionar 500 ml de fase móvel e deixar em ultra-som 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 µg/ml.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C14H22N2O3 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.

269

## BACITRACINA ZÍNCICA

Bacitracinum

Complexo bacitracina zínica	00763.02-0
-----------------------------	------------

Complexo de bacitracina e zinco que consiste em um ou mais polipeptídeos antimicrobianos produzidos por certas cepas de *Bacillus licheniformis* e *Bacillus subtilis* var. Pode conter traços ou ainda, por hidrólise, formar os aminoácidos L-cisteína, D-ácido glutâmico, L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, D-ornitina, D-fenilalanina e D,L-ácido aspártico. Apresenta potência de, no mínimo, 40 UI/mg de bacitracina, em relação à substância dessecada. Contém, no mínimo, 4,0% e, no máximo, 6,0% de zinco, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou cinza-amarelado claro.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 300 nm, de solução a 25 UI/ml em ácido clorídrico 0,01 M, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de bacitracina zínica padrão.

B. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água e fenol (25:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 5 mg de amostra em mistura de 0,5 ml de ácido clorídrico e 0,5 ml de água. Aquecer em tubo lacrado a 135 °C, por 5 horas. Evaporar até *secura* em banho de água e continuar o aquecimento até que o odor de ácido clorídrico não seja mais perceptível. Dissolver o resíduo em 5 ml de água.

Solução (2): proceder conforme descrito em Solução (1), utilizando 5 mg de bacitracina zínica padrão.

Deixar a placa na cuba cromatográfica por, no mínimo, 12 horas, de modo a não entrar em contato com a fase móvel. Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar entre 100 °C e 105 °C e nebulizar com ninidrina etanólica acética. Aquecer a 110 °C por 5 minutos. A mancha principal obtida com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2).

C. Solubilizar 5 mg da amostra em 3 ml de água, adicionar 3 ml de hidróxido de sódio SR e agitar. Adicionar 0,5 ml de sulfato cúprico a 1% (p/V). Produz-se coloração violeta.

D. Transferir 0,15 g de amostra para cadinho e incinerar. Resfriar, dissolver o resíduo em 1 ml de ácido clorídrico e adicionar 4 ml de água. A solução responde às reações do íon zinco (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 6,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa saturada a 10% (p/V).

Bacitracina F e substâncias relacionadas. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 220 nm a 350 nm, de solução a 0,03% (p/V) em ácido sulfúrico 0,05 M, apresenta razão entre os valores de absorvância medidos em 290 nm e 252 nm não superior a

0,15.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra sobre pentóxido de fósforo, em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, não excedendo 0,1 kPa, por 3 horas. No máximo 5%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste. Quando o rótulo indicar esterilidade do produto, realizar o teste adicionando 20 g de edetato dissódico por litro de fluido número 1.

Pirrogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando sobrenadante obtido da centrifugação de suspensão de bacitracina zínica a 11 mg/ml em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V).

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

Microrganismo: *Micrococcus luteus* ATCC 10240.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para padronização do inóculo, meio número 2 para camada base e meio número 1 para preparação do inóculo.

Proceder conforme descrito em Solução padrão: pesar da amostra a mesma quantidade pesada de padrão.

Solução padrão: pesar, exatamente, o equivalente a 2 500 UI de bacitracina padrão e transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 25 ml com ácido clorídrico 0,01 M. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,5 UI/ml, 1 UI/ml e 2 UI/ml, utilizando tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1), como diluente.

Procedimento: adicionar 20 ml de meio número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 ml de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17.1). Calcular a quantidade em µg de bacitracina zínica na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### DOSEAMENTO

Zinco

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra e dissolver em mistura de 2,5 ml ácido acético glacial e 2,5 ml de água. Adicionar 50 ml de água, 50 mg de mistura triturada de alaranjado de xilenol e nitrato de potássio (1:99) e quantidade suficiente de hexametilenoetetramina para produzir coloração vermelha. Adicionar 2 g de hexametilenoetetramina em excesso. Titular com edetato dissódico 0,01 M SV até coloração amarela. Cada ml de edetato dissódico 0,01 M SV equivale a 0,654 mg de zinco.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos do ar, em refrigerador. Em caso de substância estéril estocar em recipientes estéreis e com lacre de segurança.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Indicar no rótulo o prazo no qual a potência é garantida após a abertura do frasco.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ninidrina etanólica acética

Preparação - Dissolver 1 g de ninidrina em 50 ml de etanol e adicionar 10 ml de ácido acético glacial.

270

## BORATO DE SÓDIO

Borax

Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> .10H <sub>2</sub> O	381,37	00086.02-9
---	--------	------------

Borato de sódio

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 105,0% de Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>.10H<sub>2</sub>O.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Solúvel em água, muito solúvel em água fervente, facilmente solúvel em glicerol.

### IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 ml da solução obtida em Aspecto da solução adicionar 0,1 ml de fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 5 ml de glicerol 85% (V/V). A coloração desaparece.

B. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon borato (V.3.1.1).

C. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 4 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 100 ml com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida e incolor.

pH (V.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 a 5% (p/V) e 1 ml de ácido clorídrico 3 M. Não ocorre efervescência.

Amônia (V.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).

Arsênio (V.3.2.5 - 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).

Cálcio (V.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).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). Utilizar 12 ml da solução obtida em Aspecto da solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. Preparar solução padrão utilizando solução padrão de chumbo (1 ppm). No máximo 0,0025% (25 ppm).

Sulfatos (V.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) e 12 ml de água. No máximo 0,005% (50 ppm).

### DOSEAMENTO

Dissolver, aproximadamente, 3 g da amostra, exatamente pesada, em 50 ml de água. Aquecer em banho-maria, se necessário, até completa solubilização. Resfriar. Adicionar vermelho de metila SI e titular com ácido clorídrico 0,5 M SV. Cada ml de ácido clorídrico 0,5 M SV equivale a 95,342 mg de Na2B4O7.10H2O.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

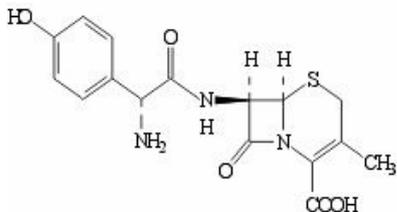
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Agente anti-séptico, detergente, adstringente para mucosas.

271

#### CEFADROXILA

Cefadroxilum



C16H17N3O5S	363,39	01429.01-9
C16H17N3O5S.H2O	381,41	

Ácido [6R-[6 $\alpha$ ,7 $\beta$ (R)]]-7-[[amino-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico monoidratado.

Apresenta potência de, no mínimo, 950  $\mu$ g e, no máximo, 1 050  $\mu$ g de C16H17N3O5S por miligrama, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.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 (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 235 nm a 340 nm, de solução a 0,002% (p/V) em tampão fosfato de sódio pH 6,0, exibe máximo em 264 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cefadroxila padrão.

C. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel HF254, como suporte, e mistura de metanol e acetato de amônio a 15,4% (p/V), pH 6,2 ajustado com ácido acético glacial (15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1  $\mu$ l de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 20 mg de amostra em 5 ml de mistura de metanol e tampão fosfato de sódio pH 7,0 (1:1).

Solução (2): dissolver 20 mg de cefadroxila padrão em 5 ml de mistura de metanol e tampão fosfato de sódio pH 7,0 (1:1).

Solução (3): dissolver 20 mg de cefadroxila padrão e 20 mg de cefalexina padrão em 5 ml de mistura de metanol e tampão fosfato de sódio 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 em Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.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 fosfato de sódio pH 6,0, medida em 330 nm, não é maior que 0,05 (V.2.14-3).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, 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 ninhidrina a 3% (p/V) em metabisulfito de sódio 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 dimetilnilina. Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.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 ciclohexano. 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 ciclohexano.

Solução padrão: transferir 50 mg de dimetilnilina, 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 dos 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 (V.2.20.1). Determinar em 0,2 g de amostra. Entre 4,0% e 6,0%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5 %.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, cilindros em placas.

Microrganismo: *Staphylococcus aureus* atcc 6538 P.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para padronização do inócuo, meio número 2 para camada base e meio número 1 para preparação do inócuo.

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 ultra-som 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 Solução 1 como solvente.

Solução padrão: pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de cefadroxila padrão 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 ultra-som 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 Solução 1 como solvente.

Procedimento: adicionar 20 ml de meio número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 ml de inócuo a 0,5% e proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17).

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 padrão 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 1 800 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 dos picos. Calcular a potência, em µg/mg, de cefadroxila (C16N17N3O5S) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Tampão fosfato de sódio pH 6,0

Preparação - Misturar 36,8 ml de ácido cítrico 2,1% (p/V) com 63,2 ml de fosfato de sódio dibásico 7,15% (p/V).

Tampão fosfato de sódio pH 7,0

Preparação - Misturar 17,6 ml de ácido cítrico 2,1% (p/V) com 82,4 ml de fosfato de sódio dibásico 7,15% (p/V).

271.1

## 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 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. 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 fosfato de sódio pH 7,0 (1:1), homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste C de Identificação da monografia de Cefadroxila.

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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila padrão na concentração de 0,002% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C16H17N3O5S se dissolvem em 30 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 7,0%.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Determinação da potência na 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 ultra-som 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 solução 1 como diluente.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Doseamento na 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C16H17N3O5S nas cápsulas a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

271.2

#### CEFADROXILA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C16H17N3O5S. 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 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. 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 fosfato de sódio pH 7,0 (1:1) e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste C de Identificação da monografia de Cefadroxila.

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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 de potássio pH 5,0 e deixar em ultra-som 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 de potássio pH 5,0. Prosseguir conforme descrito em Doseamento.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C16H17N3O5S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila padrão na concentração de 0,002% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de C16H17N3O5S se dissolvem em 30 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 8,0%.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Determinação da potência 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 (solução 1). Deixar em ultra-som 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 solução 1 como diluente.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em 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 200 mg 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 dos picos. Calcular a quantidade de C16H17N3O5S 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.

## CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Cefadroxila pó para suspensão oral é uma mistura de cefadroxila monoidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C16H17N3O5S.

### 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. 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 fosfato de sódio pH 7,0 (1:1) e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste C de Identificação na monografia de Cefadroxila.

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 (V.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

pH (V.2.9). 4,5 a 6,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Determinação da potência na monografia de Cefadroxila cápsulas. 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 contendo o equivalente a 0,1 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 ml, com o auxílio de 120 ml de tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1). Agitar mecanicamente por 20 minutos, 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 solução 1 como diluente.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Doseamento na 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 contendo o equivalente a 0,25 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 150 ml de tampão fosfato de potássio pH 5 e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar aproximadamente 25 ml desta 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C16H17N3O5S na suspensão oral a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

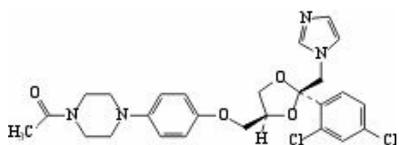
Em recipientes bem-fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CETOCONAZOL

Ketoconazolum



C26H28Cl2N4O4	531,44	01525.01-8
---------------	--------	------------

cis-1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolano-4-il]metoxi]fenil]piperazina

Contém, no mínimo, 98,0 % e, no máximo, 102,0 % de C26H28Cl2N4O4, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, branco a quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em metanol, levemente solúvel em etanol.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 148 °C a 152 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 cetoconazol padrão, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

Poder rotatório (V.2.8). -1° a +1°. Determinar em solução a 4% (p/V) em metanol.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 das soluções (1) e (2), e 2 µl da solução (3), recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 30 mg da amostra em 3 ml de clorofórmio.

Solução (2): dissolver quantidade adequada de cetoconazol padrão em clorofórmio de modo a obter solução a 10 mg/ml.

Solução (3): diluir a solução (2), quantitativamente, com clorofórmio de modo a obter solução com concentração de 1 mg/ml.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Revelar a placa em cuba saturada com iodo metálico. A mancha principal obtida com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2). A soma das intensidades de quaisquer manchas secundárias obtidas no cromatograma com a solução (1), diferentes da mancha principal, não excede a intensidade da mancha principal obtida no cromatograma com a solução (2) (2%).

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.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, coberta 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 cerca 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 1,4-dioxano 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. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 15%.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra. Registrar os cromatogramas e medir 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.

Impureza orgânica volátil	Limite (ppm)
clorofórmio	60
1,4-dioxano	380
cloreto de metileno	600
tricloroetileno	80

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a vácuo a 80 °C por 4 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver 0,2 g da amostra em 40 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 26,572 mg de C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

272.1

#### CETOCONAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 padrão 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 àquela obtida com a solução (2).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 10 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 225 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de cerca de 3 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de diisopropilamina a 0,2% (p/V) em metanol e de solução de acetato de amônio a 0,5% (p/V) em água (7:3).

Diluyente: mistura de metanol e cloreto de metileno (1:1).

Solução padrão interno: preparar solução de terconazol padrão a 5 mg/ml em diluyente.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, equivalente a 0,2 g de cetoconazol para frasco com tampa, adicionar 50 ml de diluyente, agitar por 30 minutos e centrifugar. Transferir 5 ml da solução sobrenadante límpida para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 5 ml de solução padrão interno, completar o volume com o diluyente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver cerca de 20 mg de cetoconazol padrão, exatamente pesados, para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 5 ml de solução padrão interno, completar o volume com diluyente e homogeneizar

Injetar replicatas de cerca de 20 µl da solução padrão. Os tempos de retenção relativos são de 0,6 para o cetoconazol e 1,0 para o terconazol. A resolução entre os picos de cetoconazol e terconazol não deve ser menor 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 correspondentes ao cetoconazol e ao terconazol. Calcular a quantidade de C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> nos comprimidos a partir das repostas obtidas com a relação cetoconazol/terconazol, nas soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

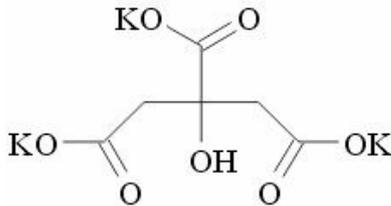
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

273

#### CITRATO DE POTÁSSIO

Kalii citras



C6H5K3O7.H2O	324,41	01717.01-4
C6H5K3O7	306,40	

Citrato de potássio monoidratado

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C6H5K3O7, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.3.1.1).

B. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon citrato (V.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 e incolor.

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 0,005 M SV 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 em grãos 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 fenilhidrazina 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 Espectrofotometria de emissão atômica (V.2.23). Dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 ml com mesmo solvente. Preparar a solução padrão utilizando solução de sódio a 200 ppm (Na). Diluir se necessário. Medir a intensidade de emissão em 589 nm. No máximo 0,5% (5 000 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 (V.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 (V.3.2.1). Determinar em 7 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,005% (50 ppm).

Ferro (V.3.2.4). Utilizar 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - 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 de mistura de 75 ml da solução padrão F (SC) (V.2.12) e 25 ml de ácido clorídrico a 1% (p/V) ou a mistura de 15 ml da solução padrão O (SC) e 85 ml de ácido clorídrico a 1% (p/V).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, 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 2 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<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiulcêrico, antiácido.

274

#### CLORETO DE AMÔNIO

Ammonii chloridum

NH <sub>4</sub> Cl	53,49	01856.01-4
--------------------	-------	------------

Cloreto de amônio

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de NH<sub>4</sub>Cl, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e glicerol, ligeiramente solúvel em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 0,1% (p/V) responde às reações do íon amônio (V.3.1.1).

B. A solução a 0,1% (p/V) responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 10 g da amostra em água e completar para 100 ml com mesmo solvente. A solução é límpida e incolor.

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 SV ou 0,5 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV 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 SR e 0,05 ml de cloramina a 2%

(p/V). Após 1 minuto, adicionar 2 ml de clorofórmio e misturar vigorosamente. A fase clorofórmica permanece incolor.

Limite de 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 desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

Cálcio (V.3.2.7). Diluir 5 ml da solução obtida em Aspecto da solução com 10 ml de água e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cálcio. No máximo 0,02% (200 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método I). Diluir 5 ml de solução obtida em Aspecto da solução com 5 ml de água e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. Utilizar solução padrão de ferro (1 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método I). Utilizar 20 ml da solução obtida em Aspecto da solução e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 8 g da amostra e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,015% (150 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 2 horas. No máximo 1%.

Cinzas sulfatadas (V.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 5 ml de formaldeído, previamente neutralizado em presença de fenolftaleína SI, e 20 ml de água. Após 1 a 2 minutos, titular lentamente com hidróxido de sódio M SV, utilizando 0,2 ml do mesmo indicador. Cada ml de hidróxido de sódio M SV equivale a 53,491 mg de NH<sub>4</sub>Cl.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Acidificante sistêmico.

275

#### CLORETO DE CÁLCIO DIIDRATADO

Calcii chloridum

CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	147,02	01863.02-9
--------------------------------------	--------	------------

Cloreto de cálcio diidratado

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1).

B. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon cloreto (V.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 e apresenta coloração menos intensa que a mistura de 5 ml da solução padrão F (SC) (V.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 SV. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV.

Bário. A 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução adicionar 2 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. Adicionar 2 gotas em excesso e aquecer à 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 de cloreto de amônio e 2 ml de amônia SR. Aquecer à ebulição e adicionar solução 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 à 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. 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 solução tampão acetato pH 6,0 e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para alumínio (V.3.2.10). Utilizar como solução padrão mistura de 2 ml de solução padrão de alumínio (2 ppm), 10 ml de solução 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 0,0001% (1ppm).

Arsênio (V.3.2.5 - Método I). Determinar em 1 g da amostra e prosseguir conforme descrito em Ensaio-Limite para arsênio. No máximo 0,0003% (3 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método I). Utilizar 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. Utilizar solução padrão de ferro (1 ppm). No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método I). Utilizar 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. Preparar a solução padrão utilizando solução padrão de chumbo (2 ppm). No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 4 g da amostra e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,03% (300 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 (V.3.4.4). 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Cloreto de amônio-hidróxido de amônio SR

Preparação - Misturar volumes iguais de hidróxido de amônio e água e saturar com cloreto de amônio.

276

### CLORETO DE CÁLCIO HEXAIDRATADO

Calcii chloridum hexahydricum

CaCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	219,08	01863.03-7
--------------------------------------	--------	------------

Cloreto de cálcio hexaidratado

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de CaCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Cristais incolores ou massa cristalina branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1).

B. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 15 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 100 ml com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida e apresenta coloração menos intensa que a mistura de 5 ml da solução padrão F (SC) (V.2.12) e 95 ml de ácido clorídrico a 1% (p/V).

Acidez ou alcalinidade. Em 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 SV. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV.

Alumínio. 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 solução tampão acetato pH 6,0 e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para alumínio (V.3.2.10). Utilizar como solução padrão, mistura de 2 ml de solução padrão de alumínio (2 ppm), 10 ml de solução 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 0,0001% (1 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 6 g da amostra e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,02% (200 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 (V.3.4.4). Cada ml de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 21,908 mg de CaCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>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.

277

#### CLORETO DE ZINCO

Zinci chloridum

ZnCl <sub>2</sub>	134,29	07335.01-2
-------------------	--------	------------

Cloreto de zinco

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de ZnCl<sub>2</sub>.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e glicerol.

Constantes físico-químicas

Ponto de fusão (V.2.2): funde em torno de 318 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g em ácido nítrico SR e diluir com 10 ml do mesmo ácido. A solução responde às reações do íon cloreto (V.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. 5 ml da solução obtida responde às reações do íon zinco (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 4,6 e 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 de solução obtida no teste B em Identificação adicionar 2 ml de amônia concentrada e homogeneizar. A solução é límpida e incolor. Adicionar 1 ml de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado SR. A solução permanece límpida por, por, no mínimo, 5 minutos. Adicionar 0,2 ml de sulfeto de sódio SR. Ocorre formação de 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 que se redissolve. Aquecer levemente. Não ocorre liberação de odor de amônia.

Sulfatos (V.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 e proceder conforme descrito em Titulação complexométrica para zinco (V.3.4.4). Cada ml de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 13,429 mg de ZnCl<sub>2</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

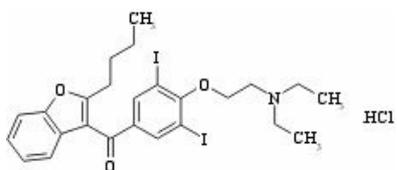
## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento nutricional.

278

## CLORIDRATO DE AMIODARONA

Amiodaroni hydrochloridum



C25H29I2NO3.HCl	681,78	00516.02-3
-----------------	--------	------------

Cloridrato de (2-butil-3-benzofuranil)[4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenil]metanona

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>.HCl, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 159 °C a 163 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 padrão.

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. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. A solução a 5% (p/V) em metanol é límpida e incolor.

pH (V.2.19). 3,2 a 3,8. Determinar em solução da amostra a 5% (p/V) em água, 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 entre 1,03 e 1,05.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, 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.

Solução (2): diluir 0,5 ml da solução (1) para 10 ml com cloreto de metileno.

Solução (3): dissolver 25 mg de cloridrato de amiodarona padrão em cloreto de metileno e completar para 5 ml com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 1 ml da solução (2) para 10 ml com cloreto de metileno.

Solução (5): diluir 5 ml da solução (4) para 10 ml com cloreto de metileno.

Solução (6): dissolver 10 mg de cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina em 50 ml de cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar a placa 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 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 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%).

Solventes residuais. Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.2.17.5), utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, com fase estacionária de 35% de difenilpolisiloxano (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 amostra: 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 padrão A: 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 padrão B: 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 para a amostra não são superiores às idênticas áreas para os padrões de cloreto de metileno (solução padrão A) e tolueno (solução padrão B), respectivamente.

Iodetos. Adicionar 1,5 g da amostra a 40 ml de água aquecida a 80 °C e agitar até completa dissolução. Esfriar a temperatura ambiente e diluir para 50 ml com água (solução A). Preparar, simultaneamente, as soluções descritas a seguir.

Solução teste: a 15 ml da solução A, 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 referência: a 15 ml da solução A, adicionar 1 ml de ácido clorídrico 0,1 M, 1 ml de solução 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 das soluções teste e referência em 420 nm (V.2.14-3), utilizando, para o ajuste do zero, mistura de 15 ml da solução A e 1 ml de ácido clorídrico 0,1 M, diluída para 25 ml com água. A absorvância da solução teste não é maior que a metade da absorvância da solução referência. No máximo 0,015% (150 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Métodos de reação com tioacetamida - Método III). Determinar em 1 g da amostra. Utilizar 2 ml de solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb). No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, sob pentóxido de fósforo, em estufa a vácuo a 50 °C, sob pressão não superior a 0,3 kPa, por 4 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver 0,5 g da amostra em 40 ml de ácido acético glacial e 10 ml de acetato mercúrico a 5% (p/V). 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 68,178 mg de C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>.HCl.

B. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesas, 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 padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>.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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina

Fórmula e massa molecular - C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N - 172,10

Descrição - Pó cristalino, branco, muito solúvel em água e em metanol, facilmente solúvel em cloreto de metileno, praticamente insolúvel em n-hexano.

Características físicas - Ponto de fusão: em torno de 211 °C.

Iodato de potássio

Fórmula e massa molecular - KIO<sub>3</sub> - 214,00

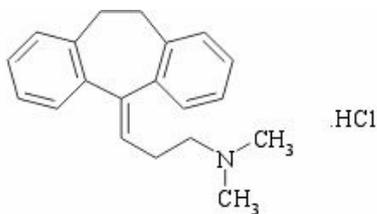
Descrição - Cristais brancos, inodoros, ou pó cristalino, solúvel em água, insolúvel em etanol.

Características físicas - Ponto de fusão: em torno de 560 °C, com decomposição parcial.

Categoria - Agente oxidante.

## CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA

Amitriptylini hydrochloridum



C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N.HCl	313,91	00526.02-9
---------------------------------------	--------	------------

Cloridrato de 3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]ciclopten-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou quase branco ou cristais incolores.

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

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 195 °C a 199 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 amitriptilina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra 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 padrão.

C. A amostra responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.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 (V.2.17.1), utilizando sílica gel GF254, 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): dissolver, em metanol, quantidade exatamente pesada da amostra de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 40 mg/ml.

Solução (2): cloridrato de amitriptilina padrão a 0,8 mg/ml em metanol.

Solução (3): diluir a solução (2) em metanol, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 0,4 mg/ml.

Solução (4): diluir a solução (2) em metanol, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 0,2 mg/ml.

Solução (5): diluir a solução (2) em metanol, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 0,16 mg/ml.

Solução (6): diluir a solução (2) em metanol, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 80 µg/ml.

Solução (7): diluir a solução (2) em metanol, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 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, àquela obtida com a solução (3) (1,0%). 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 nas origens dos cromatogramas.

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.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, coberta 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 cerca 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 1,4-dioxano 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. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 15%.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra. Registrar os cromatogramas e medir 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.

Impureza orgânica volátil	Limite (ppm)
clorofórmio	60
1,4-dioxano	380
cloreto de metileno	600
tricloroetileno	80

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método II). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a vácuo, a 60 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver, exatamente, cerca de 1 g da amostra, em 30 ml de ácido acético glacial, aquecendo levemente, se necessário. Resfriar, adicionar 10 ml de acetato mercúrico SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) 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.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

279.1

## CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 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 (V.3.1.1).

E. Pesar 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 µl de quinidrona a 2,5% (p/V) em metanol. Não desenvolve-se coloração vermelha por 15 minutos.

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 ultra-som 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 (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml

Aparelhagem: cesta, 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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina padrão, na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica gel GF254, 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 padrão 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 reagente de Dragendorff. 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

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). 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 ultra-som 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<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl nas cápsulas, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 monossódico e 3 ml de trietilamina para balão volumétrico de 1 000, dissolver em 900 ml de água. Ajustar o pH para 2,5 ± 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 ultra-som 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 padrão 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 dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl 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.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Reagente de Dragendorff

Solução A - Suspender 0,2 g de subnitrito de bismuto (II) em 10 ml de água e adicionar 2,5 ml de ácido acético glacial.

Solução B - Dissolver 4 g de iodeto de potássio em 10 ml de água.

Preparação - Transferir a solução A e a solução B para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 20 ml de ácido acético glacial e completar o volume com água.

279.2

## CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl. Os comprimidos podem ser revestidos.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 (V.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 µl de quinidrona a 2,5% (p/V) em metanol. Não desenvolve-se coloração vermelha por 15 minutos.

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 ultra-som 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 (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml

Aparelhagem: cesta, 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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina padrão, na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (T) da quantidade declarada de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl se dissolvem em 45 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica gel GF254, como suporte, e mistura de dietilamina, acetato de etila e ciclohexano (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 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 padrão 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 reagente de Dragendorff. 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

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). 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 ultra-som 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<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 ultra-som 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 dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl 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.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Reagente de Dragendorff

Solução A - Suspender 0,2 g de subnitrito de bismuto (II) em 10 ml de água e adicionar 2,5 ml de ácido acético glacial.

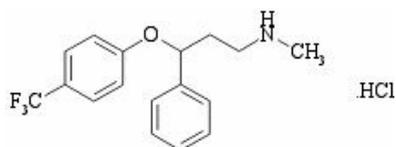
Solução B - Dissolver 4 g de iodeto de potássio em 10 ml de água.

Preparação - Transferir a solução A e a solução B para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 20 ml de ácido acético glacial e completar o volume com água.

280

### CLORIDRATO DE FLUOXETINA

Fluoxetini hydrochloridum



C17H18F3NO.HCl	345,79	03231.02-0
C17H18F3NO	309,33	

Cloridrato de (±)-N-metil-γ-[4-(trifluorometil)-fenoxi]benzenopropranamina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de C17H18F3NO.HCl, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 158,4 °C a 158,9 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 1% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono.

Poder rotatório (V.2.8). -0,05° a +0,05°. Determinar em solução a 2% (p/V) em mistura de água e metanol (15:85).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 µm), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel de 1,5 ml/minuto.

Tampão fosfato: transferir 3,3954 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamônio e 1,3609 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1 000 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 e acetonitrila (78:22).

Solução (1): transferir, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de fluoxetina padrão 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 da solução resultante para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1,2µg/ml.

Solução (2): transferir, exatamente, 30 mg da amostra para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µl 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 µl da solução (1) e solução (2), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a porcentagem de cada impureza na solução (2)

a partir da fórmula:  $0,1(r_i/r_p)$ , onde  $r_i$  é a resposta de cada 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 (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método II). Determinar em 0,67 g da amostra. Utilizar solução padrão de chumbo 2 ppm. No máximo 0,003% (30 ppm).

Água (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesas, 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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO.HCl na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

Tampão trietilamina: transferir 10 ml de trietilamina para balão volumétrico de 1 000 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, tetraidrofurano e metanol (6:3:1).

Solução amostra: pesar, exatamente, cerca 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 a fase móvel. Homogeneizar.

Solução padrão: pesar, exatamente, cerca 27,5 mg de cloridrato de fluoxetina padrão e transferir para balão volumétrico de 25 ml. Dissolver na 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 a fase móvel. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µl da solução padrão. O fator de cauda não é maior que 2. 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 dos picos. Calcular o teor de C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO.HCl na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

280.1

#### CLORIDRATO DE FLUOXETINA CÁPSULAS

Contém cloridrato de fluoxetina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO).

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. 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, evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa à vácuo, por 3 horas, responde ao teste A de Identificação da monografia de Cloridrato de fluoxetina.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 5 ml completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar, individualmente, cada cápsula, transferir o conteúdo para balão volumétrico de capacidade adequada e pesar cada cápsula novamente. Adicionar volume de ácido clorídrico 0,1 M correspondente à metade da capacidade do balão. Deixar em ultra-som por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0015% (p/V) em fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), utilizando cloridrato de fluoxetina padrão e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) em cada cápsula a partir das leituras obtidas.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: envolver cada cápsula com um dispositivo constituído de uma espiral de material inerte, para evitar que a cápsula flutue. 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 227 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de fluoxetina padrão na concentração de 0,0015% (p/V) em fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 70% (T) da quantidade declarada de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) se dissolvem em 45 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Substâncias relacionadas na monografia de Cloridrato de fluoxetina. Preparar a solução (2) como descrito a seguir.

Solução (2): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. 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 ultra-som 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 dos picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no cromatograma da solução (2), utilizando a fórmula:  $100 (ri/rt)$  em que  $ri$  é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo à fluoxetina, e  $rt$  é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o pico relativo à fluoxetina. Não considerar os picos relativos aos solventes. No máximo 0,25% de impureza individual, e no máximo, 0,40% de impureza total.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 70 ml de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultra-som 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) em fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), utilizando cloridrato de fluoxetina padrão 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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml da fase móvel. Deixar em ultra-som 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 dos picos. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) nas cápsulas 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.

280.2

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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO).

#### IDENTIFICAÇÃO

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, evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa à vácuo, por 3 horas, responde ao teste A de Identificação da monografia de Cloridrato de fluoxetina.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 ultra-som 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) em fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), utilizando cloridrato de fluoxetina padrão e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm (V.2.14-3), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de fluoxetina padrão na concentração de 0,0015% (p/V) em fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 70% (T) da quantidade declarada de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) se dissolvem em 45 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Substâncias relacionadas na 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 ultra-som 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 dos picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no cromatograma da solução (2), utilizando a fórmula:  $100 (r_i/rt)$  em que  $r_i$  é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo à fluoxetina, e  $rt$  é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o pico relativo à fluoxetina. Não considerar os picos relativos aos solventes. No máximo, 0,25% de impureza individual e, no máximo, 0,40% de impureza total.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 70 ml de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultra-som 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) em fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO), utilizando cloridrato de fluoxetina padrão 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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml da fase móvel. Deixar em ultra-som 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 dos picos. Calcular a quantidade de fluoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO) nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

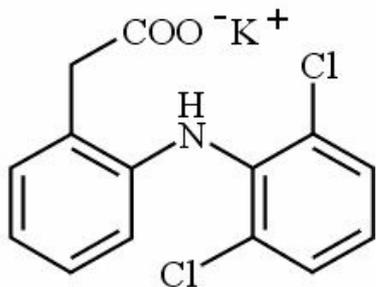
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

281

#### DICLOFENACO POTÁSSICO

Diclofenacum kalicum



C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> KNO <sub>2</sub>	334,16	02283.03-4
--	--------	------------

2-[(2,6-Diclorofenil)amino]benzoato de potássio

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou levemente amarelado, levemente higroscópico.

Solubilidade. Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, muito pouco solúvel em acetona.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 295 °C a 300 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A pode ser omitido se forem realizados os testes B, C, D e E. Os testes de identificação C e D podem ser omitidos se forem realizados os testes A, B e E.

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 diclofenaco potássico padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/V) em hidróxido de potássio a 0,1 M, exibe máximos em 218 nm e 275 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de diclofenaco potássico padrão.

C. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, metanol e acetato de etila (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 10 ml, diluir em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 50 mg de diclofenaco de potássio padrão para balão volumétrico de 10 ml, diluir em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): transferir 50 mg de indometacina padrão para balão volumétrico de 10 ml, diluir com a solução (2) e completar o volume com o mesmo solvente.

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 etanol. A 1 ml desta solução adicionar 0,2 ml de mistura de ferricianeto de potássio a 0,6% (p/V) e de 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 água. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico diluído, agitar por uma hora e filtrar à vácuo. Neutralizar com solução de hidróxido de sódio 5 M. Responde à reação (2) do íon potássio (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. A solução a 5% (p/V) em metanol é límpida e incolor.

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 50 ml, diluir em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 2 ml da solução (1) para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com metanol. Transferir 1 ml desta solução para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): preparar solução, em metanol, contendo, aproximadamente, 5 µg de diclofenaco potássico padrão e 5 µg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona por mililitro.

Injetar replicatas de 20 µl da solução (3). Os tempos de retenção relativos são cerca de 12 para o 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e 25 para o diclofenaco potássico. A resolução entre os picos de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e de diclofenaco potássico não deve ser menor que 6,5. 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 (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 impurezas presentes não deve ser superior a 0,5%.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método II). 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 o resíduo e aquecer até completa evaporação. Repetir o procedimento até obter resíduo completamente branco e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver 0,35 g da amostra em 30 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 33,416 mg de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub>.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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.

Tampão fosfato pH 2,5: misturar iguais volumes de ácido fosfórico a 0,05% (p/V) e fosfato sódico monobásico a 0,08% (p/V). Se necessário, ajustar o pH com ácido fosfórico SR.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato pH 2,5 e metanol (34:66).

Solução amostra: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em metanol de modo a obter solução a 1 mg/ml. Transferir 2 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com metanol. Homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de diclofenaco potássico padrão em metanol, de modo a obter solução a 1 mg/ml. Transferir 2 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com metanol, de modo a obter solução a 40 µg/ml.

Solução de resolução: preparar solução, em metanol, contendo, aproximadamente, 5 µg de diclofenaco potássico padrão e 5 µg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona por mililitro.

Injetar replicatas de 20 µl da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são cerca de 12 para o 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e 25 para o diclofenaco potássico. A resolução entre os picos de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e de diclofenaco potássico não deve ser menor que 6,5. 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 padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<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.

Antiinflamatório.

281.1

DICLOFENACO POTÁSSICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub>. Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar as drágeas. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,15 g de diclofenaco potássico, adicionar 0,5 ml de ácido acético e 15 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 15 minutos e agitar durante 1 minuto. Filtrar e recolher o filtrado em 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 padrão em 5 ml de metanol, adicionar 0,5 ml de ácido acético, 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 (V.2.14-4) 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 diclofenaco potássico padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método A de Doseamento, exibe máximos em 218 nm e 275 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. Proceder conforme descrito no teste C de Identificação da monografia de Diclofenaco potássico. Preparar a solução (1) como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar as drágeas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 10 ml, adicionar 7 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 5 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Doseamento. Preparar as soluções teste como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar as drágeas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 50 ml e adicionar 30 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter 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 metanol. Transferir 1 ml desta solução para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): preparar solução, em metanol, contendo aproximadamente 5 µg de diclofenaco potássico padrão e 5 µg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona por mililitro.

Injetar replicatas de 20 µl da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são cerca de 12 para o 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e 25 para o diclofenaco potássico. A resolução entre os picos de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona e de diclofenaco potássico não deve ser menor que 6,5. 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 (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 impurezas presentes não deve ser superior a 0,5%.

## DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 drágeas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 70 ml de hidróxido de potássio 0,1 M. Deixar em ultra-som por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir o filtrado, sucessivamente, em hidróxido de potássio 0,1 M, até concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm, utilizando hidróxido de potássio 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub> nas drágeas, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Diclofenaco potássico. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 drágeas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar cerca de 30 ml de metanol. Deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Transferir 2 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com metanol. 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<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub> nas drágeas a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

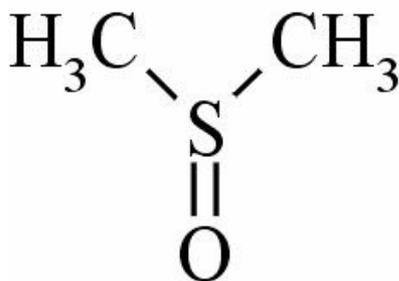
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

282

#### DIMETILSULFÓXIDO

Dimethylis sulfoxidum



C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>S</sub>	78,13	02376.01-6
--	-------	------------

Sulfinilbismetano

Contém, no mínimo 99,9% de C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>S</sub>.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Líquido claro, incolor, higroscópico. Inodoro ou praticamente inodoro.

Solubilidade. Miscível com água, praticamente insolúvel em acetona, benzeno, clorofórmio, etanol e éter etílico.

Constantes físico-químicas

Densidade relativa (V.2.5): 1,095 a 1,101.

Temperatura de congelamento (V.2.4): no mínimo 18,3 °C.

Índice de refração (V.2.6): 1,4755 a 1,4775.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 dimetilsulfóxido padrão.

B. Gotejar, lentamente, 2,5 ml de ácido iodídrico em 1,5 ml da amostra em tubo de ensaio resfriado em banho de gelo. Filtrar a mistura rapidamente e coletar o precipitado. Secar o precipitado obtido sob pressão reduzida. Obtém-se um sólido cristalino de cor violeta intensa, que solubiliza-se em clorofórmio produzindo solução vermelha.

C. Dissolver 50 mg de cloreto de níquel (II) em 5 ml da amostra. A solução torna-se amarelo-esverdeada. Aquecer em banho-maria a 50 °C. A coloração passa a verde-azulado. Esfriar. Ocorre mudança de coloração para amarelo-esverdeado.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Absorção de luz. Manter a amostra em banho de água com temperatura inferior a 20 °C, sem que ocorra congelamento da amostra. Borbulhar com nitrogênio por meio de inserção de tubo de vidro, durante 30 minutos. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 270 nm e 350 nm, da amostra, utilizando água para o ajuste do zero, apresenta-se como um espectro plano, ou seja, sem qualquer máximo de absorção. A absorvância da amostra, medida em 275 nm, é, no máximo, 0,20. A razão entre os valores de absorvância medidos em 285 nm e 275 nm não deve ser maior que 0,65 e em 295 nm e 275 nm não deve ser maior que 0,45.

Acidez. Dissolver 50 g da amostra em 100 ml de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 2 gotas de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M SV até coloração rósea. Não mais que 5 ml de hidróxido de sódio 0,01 M SV são necessários para produzir a coloração rósea.

Limite de resíduo não volátil. Evaporar 50 g da amostra num rotavapor sob pressão reduzida de 4,02 kPa (aproximadamente 30 mm de Hg) à temperatura de 95 °C. Lavar o resíduo com várias porções de 25 ml de metanol. Transferir para uma cápsula de porcelana previamente tarada. Evaporar até secar em capela com sistema de exaustão. No máximo 0,01%.

Substâncias escurecidas pelo hidróxido de potássio. Misturar 1 ml de água e 2 g de hidróxido de potássio a 50 ml da amostra. Transferir para um erlenmeyer de 100 ml. Tampar e aquecer sob vapor durante 20 minutos. Resfriar até temperatura ambiente. A absorvância da solução obtida, medida em 350 nm, utilizando água para o ajuste do zero, não deve ser maior que 0,046.

Água (V.2.20.1). Pesar e transferir a amostra para um recipiente de baixa umidade para minimizar a absorção de água da atmosfera. No máximo 0,1%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

283

#### ENDRO

Anethi fructus

Anethum graveolens L. - APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios (esquizocarpos), contendo, no mínimo, 2% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 30% de carvona e, no mínimo, 30% de dilapiol.

#### SINONÍMIA VULGAR

Aneto, dil.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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. Estes 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 deste, 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 deste 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 (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 0,25 mm, 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 das soluções (1), (2), (3) e (4), recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): agitar, por 10 minutos, 0,5 g da droga pulverizada com 10 ml de diclorometano. 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 essencial, obtido em Doseamento de óleos essenciais, em 1 ml de tolueno.

Solução (3): diluir 2 µl de carvona em 1 ml de tolueno.

Solução (4): diluir 2 µl de dilapiol em 1 ml de tolueno.

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 e intensidade às obtidas com as soluções (3) e (4), atribuídas à carvona e ao dilapiol (R<sub>f</sub>s de aproximadamente 0,60 e 0,80). Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente à carvona apresenta coloração rosa, e a correspondente ao dilapiol apresenta coloração marrom.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Água (V.4.2.3). No máximo 11%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 7%.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em Determinação de óleos essenciais (V.4.2.6). Utilizar balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Reduzir os botões florais dessecados a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 2,5 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

##### Carvona e dilapiol

Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.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; 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 essencial obtido em Óleos essenciais 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. A carvona e o dilapiol apresentam tempos de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1.236 e 1.615, 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.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Vanilina sulfúrica SR

Preparação - Dissolver 1 g de vanilina em 100 ml de metanol. Adicionar 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico.

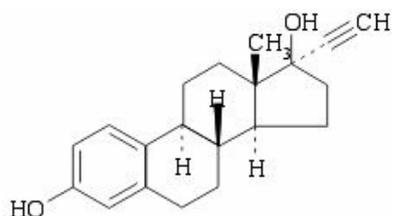
#### LEGENDA

Figura 1: *Anethum graveolens* L. - A. diaquênio em vista lateral; car. carpóforo; est. estilópódio; B. mericarpo em vista frontal; C. vista da face comissural do mericarpo; D. aspecto geral de um mericarpo em secção transversal; cns. canal secretor; em. embrião; en. endosperma; fb. fibras; E. detalhe da secção transversal do mericarpo, como assinalado em D; cns. canal secretor; cr. cristais; cu. cutícula; ec. esclereíde; en. endosperma; epi. epicarpo; eps. epitélio secretor; ga. grão de amido; gl. gota lipídica; me. mesocarpo; F. detalhe da secção transversal do mericarpo na região de uma aresta dorsal, como assinalado em D; cu. cutícula; en. endosperma; epi. epicarpo; fb. fibras; fv. feixe vascular; me. mesocarpo; G. detalhe de células do endosperma; cr. cristal; ga. grão de amido; gl. gota lipídica; H. cristais de diferentes formas; I. detalhes do pó; c. cordão de fibras em vista longitudinal; cme. detalhe de células do mesocarpo com paredes espessas; el. detalhe de elementos traqueais em vista longitudinal. 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.

284

#### ETINILESTRADIOL

Ethinylestradiolum



C20H24O2	296,41	02865.01-7
----------	--------	------------

(17 $\alpha$ )-19-Norpregna-1,3,5(10)-trieno-20-ino-3,17-diol

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C20H24O2, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 180 °C a 186 °C. Apresenta forma polimorfa com ponto de fusão entre 142 °C e 146 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): -28° a -29,5°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,4% (p/V) em piridina.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 etinilestradiol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/V) em etanol, exhibe máximo em 281 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão. Os valores de A(1%, 1 cm) em 281 nm, calculado em relação à substância dessecada, não diferem mais do que 3%.

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.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 µl 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). Completar para 10 ml com o mesmo diluente, 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 padrão em mistura de metanol e clorofórmio (10:90). Completar para 25 ml com o mesmo diluente.

Solução (4): dissolver 10 mg de estrona padrão em mistura de metanol e clorofórmio (10:90) e completar para 10 ml com o mesmo diluente. Diluir 2 ml desta solução para 10 ml completando o volume com o diluente utilizado anteriormente.

Solução (5): diluir 1 ml da solução (2) para 5 ml com mistura de metanol e clorofórmio (10:90).

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. Aquecer a placa novamente a 110 °C por 10 minutos e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). No cromatograma obtido com a solução (1): qualquer mancha correspondente à estrona não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a solução (4) (1%); qualquer outra mancha além das correspondentes ao etinilestradiol ou estrona não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a solução (5) (1%).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 0,5 g de amostra, em estufa, a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação. 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) em água. 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 29,641 mg de C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>.

B. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em etanol. Completar o volume para 100 ml. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, 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 o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> na amostra, a partir das leituras obtidas.

C. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 acetoneitrila e água (1:1).

Solução amostra: transferir 25 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 25 ml, dissolver e completar o volume com fase móvel. Transferir 10 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml, diluir e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,2 mg/ml.

Solução padrão: dissolver, exatamente, cerca de 10 mg de etinilestradiol padrão em fase móvel e diluir para 50 ml, de modo a obter solução a 0,2 mg/ml.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>20</sub>H<sub>24</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

Anticoncepcional.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

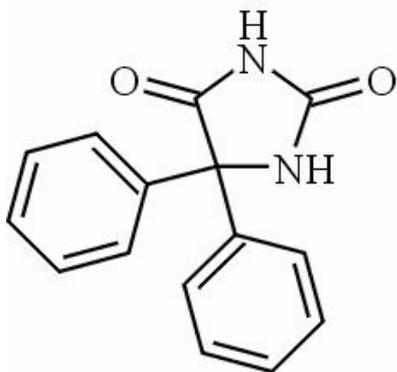
### Ácido sulfúrico metanólico

Preparação - A 30 ml de metanol anidro resfriado em banho de gelo, adicionar, cuidadosamente, ácido sulfúrico em pequenas quantidades, sob agitação. Esfriar à temperatura ambiente e completar para 100 ml com ácido sulfúrico. Homogeneizar.

285

## FENITOÍNA

Phenytoinum



C15H12N2O2	252,27	03058.01-8
------------	--------	------------

### 5,5-Difenil-2,4-imidazolidinadiona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C15H12N2O2, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 295 °C a 298 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, por 4 horas, 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 padrão, 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 e alcalinidade. Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra. Adicionar 45 ml de água e aquecer à ebulição durante 2 minutos. Esfriar e filtrar. Lavar o filtro com água isenta de dióxido de carbono. Reunir as águas de lavagem num balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com água isenta de dióxido de carbono. Homogeneizar. Pipetar 10 ml da solução anterior para erlenmeyer. Adicionar 0,15 ml de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 M SV até coloração vermelha. Não mais do que 0,5 ml do titulante é necessário 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 SV até coloração azul. Não mais do que 0,5 ml do titulante é necessário para viragem do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de dioxana e hexano (30:75), como fase móvel. Antes do uso, lavar a placa com 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 a 40 mg/ml da amostra em mistura de acetona e metanol (50:50) como solvente.

Solução (2): solução a 2 mg/ml da amostra no mesmo solvente da solução anterior.

Solução (3): solução a 2 mg/ml de fenitoína padrão em mistura de acetona e metanol (50:50) como solvente.

Solução (4): solução a 80 µg/ml de benzofenona padrão em mistura de acetona e metanol (50:50) como solvente.

Solução (5): solução a 80 µg/ml de benzil padrão em mistura de acetona e metanol (50:50) como solvente.

Solução (6): solução a 0,4 mg/ml da amostra em mistura de acetona e metanol (50:50) como solvente.

Solução (7): pipetar 1 ml da solução (4) e misturar com 1 ml da solução (5).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar frio durante 2 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a solução (1): qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil não é mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas das soluções (4) e (5) (0,2%); qualquer outra mancha além das correspondentes à fenitoína, benzofenona ou benzil não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da solução (6) (1%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a solução (7) apresentar duas manchas principais claramente separadas.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método III). Determinar em 2 g da amostra. Utilizar 2 ml da solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb). Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 ml com tampa 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 realizar as correções necessárias. Cada ml de metóxido de sódio 0,1 M SV equivale a 25,227 mg de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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. Pipetar 10 ml da solução anterior e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de fenitoína padrão em fase móvel, com auxílio de ultra-som, de modo a obter solução a 0,1 mg/ml.

Solução de resolução: preparar solução em fase móvel contendo aproximadamente 1,5 mg/ml de benzoína padrão. Pipetar 1 ml dessa solução e misturar em 9 ml da solução padrão. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 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. A resolução entre os picos de fenitoína e benzoína não é menor que 1,5. O fator de cauda para o pico relativo à fenitoína 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

285.1

#### FENITOÍNA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### 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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 e homogeneizar. Preparar solução padrão pesando, exatamente, cerca de 75 mg de fenitoína. 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% (T) da quantidade declarada de C15H12N2O2 se dissolvem em 120 minutos.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.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 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 equivalente a 50 mg de fenitoína para balão volumétrico de 100 ml, adicionar cerca de 70 ml de fase móvel e deixar em ultra-som por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, exatamente, cerca de 50 mg de fenitoína e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver em, no máximo, 5 ml de metanol com auxílio de ultra-som. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Injetar replicatas de 25 µl da solução padrão. A eficiência da coluna não deve ser menor que 6 500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não é superior a 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C15H12N2O2 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.

---

#### XII.4. TAMPÕES

Tampão tris 0,05 M - pH 9,0

Preparação - Transferir 6,05 g de tris(hidroximetil)aminometano para balão volumétrico de 1 000 ml. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Ajustar o pH para  $9,0 \pm 0,05$  utilizando ácido fosfórico. Em cerca de 600 ml do tampão, dissolver 10 g de lauril sulfato de sódio. Misturar a solução anterior com o restante do tampão.

285.2

#### FENITOÍNA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C15H12N2O2.

#### 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. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 112,5 mg de fenitoína para funil de separação. Adicionar 50 ml de mistura de éter e clorofórmio (1:2). Separar a fase orgânica e evaporar até seca. Secar o resíduo obtido sob pressão reduzida a 105 °C durante 4 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), 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 fenitoína padrão, preparado de maneira idêntica.

C. O resíduo obtido no método B de Identificação funde entre 292 °C e 299 °C.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 4,5 a 5,5.

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: tampão borato, 900 ml

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 30 minutos

Procedimento: determinar a densidade da amostra. Pesar, exatamente, o equivalente a 5 ml da suspensão oral e transferir para a cuba de dissolução por meio de seringa. Imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Proceder conforme descrito em Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 150 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 2 ml/minuto.

Fase móvel: dissolver 8,3 g de fosfato monobásico de potássio em 610 ml de água. Adicionar 390 ml de metanol e homogeneizar. Ajustar o pH para 4,5 com ácido fosfórico.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de fenitoína padrão em metanol para obter solução a 1,4 mg/ml. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 50 ml, completar o volume com meio de dissolução e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µl da solução padrão. 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 dos picos. Calcular a quantidade de C15H12N2O2 dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C15H12N2O2 se dissolvem em 30 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de dioxana e hexano (30:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume da suspensão oral equivalente a 30 mg de fenitoína para funil de separação. Adicionar 5 ml de água, 2 ml de ácido clorídrico 2 M e homogeneizar. Extrair com 5 porções de 20 ml de éter etílico. Combinar os extratos etéreos e lavar com 3 porções de 10 ml de água. Evaporar até seca. Dissolver o resíduo obtido em 1,5 ml de mistura de ácido acético glacial e acetona (1:9).

Solução (2): solução a 40 µg/ml de benzofenona padrão em etanol.

Solução (3): solução a 40 µg/ml de benzil padrão em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a solução (1) qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil não é mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas das soluções (2) e (3) (0,2%).

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis totais (V.5.1.6). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ ml.

Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 229 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 água, metanol, acetonitrila, ácido acético a 10% (V/V) e trietilamina a 0,5% (V/V) (191:100:40:1:1,3).

Solução amostra: pipetar volume da suspensão oral equivalente a 125 mg de fenitoína e transferir para balão volumétrico de 200 ml. Lavar a pipeta com 40 ml de metanol. Adicionar 50 ml de fase móvel e completar o volume com metanol, obtendo solução a 0,625 mg/ml. Deixar em ultra-som por 25 minutos, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: pesar, exatamente, cerca de 62,5 mg de fenitoína padrão e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver em 75 ml de metanol e completar o volume com fase móvel, obtendo solução a 0,625 mg/ml.

O fator de cauda não é superior a 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na suspensão oral a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, em temperatura não superior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## XII.4. TAMPÕES

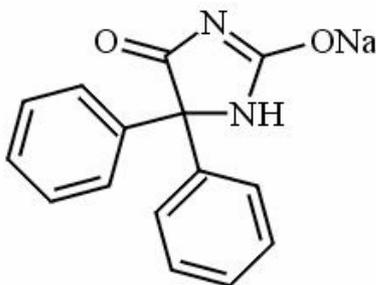
Tampão borato

Preparação - Transferir 3,09 g de ácido bórico, 3,73 g de cloreto de potássio e 0,83 g de hidróxido de sódio para balão volumétrico de 1 000 ml. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

286

## FENITOÍNA SÓDICA

Phenytoinum natricum



C15H11N2NaO2	274,27	030058.02-6
--------------	--------	-------------

4-Oxo-5,5-difenil-2-imidazolin-2-olato de sódio

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C15H11N2NaO2, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, inodoro, ligeiramente higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água e em etanol, praticamente insolúvel em cloreto de metileno e éter etílico.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver cerca de 0,3 g da amostra em 50 ml de água em funil de separação. Adicionar 10 ml de ácido clorídrico 3 M e extrair com três porções de 100 ml, 60 ml e 30 ml, respectivamente, de mistura de éter e clorofórmio (1:2). Combinar os extratos orgânicos e evaporar até secura. Secar o resíduo obtido a 105 °C durante 4 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 fenitoína sódica padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Aquecer, até início da ebulição, cerca de 10 mg da amostra com 1 ml de água e 0,05 ml de amônia. Adicionar 0,05 ml de sulfato de cobre a 5% (p/V) em amônia M e agitar. Produz-se precipitado cristalino róseo.

C. Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 1 g da amostra em 20 ml de água, livre de dióxido de carbono. Adicionar hidróxido de sódio 0,1 M até dissolução completa da amostra. No máximo 4 ml de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para obtenção de solução límpida e incolor.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de amônia, 2-propanol e clorofórmio (10:45:45), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 40 mg/ml da amostra em metanol.

Solução (2): diluir 1 ml da solução (1) para 100 ml com metanol, de modo a obter solução a 0,4 mg/ml.

Solução (3): dissolver 20 mg de benzofenona em metanol e completar para 100 ml com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 80 °C durante 5 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a solução (1): qualquer mancha correspondente à benzofenona não é mais intensa que a mancha principal obtida no cromatograma da solução (3) (0,5%); qualquer outra mancha, além das correspondentes à fenitoína e à benzofenona, não é mais intensa que a mancha principal obtida no cromatograma da solução (2) (1%).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método III). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, por 4 horas. No máximo 2,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 desta solução para um balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de fenitoína sódica padrão em fase móvel, com auxílio de ultra-som, para obter solução a 0,1 mg/ml.

Solução de resolução: preparar solução em fase móvel contendo aproximadamente 1,5 mg/ml de benzoína padrão. Pipetar 1 ml dessa solução e misturar em 9 ml da solução padrão. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µl da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,75 para a fenitoína e 1 para a benzoína. A resolução entre os picos de fenitoína e benzoína não é menor que 1,5. O fator de cauda para o pico relativo à fenitoína 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

286.1

#### FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>.

#### 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 (V.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 10,0 a 12,3.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de dioxano e hexano (30:75), como fase móvel. Antes do uso lavar a placa com fase móvel e deixar secar ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de fenitoína sódica em metanol, de modo a obter solução a 20 mg/ml de fenitoína sódica.

Solução (2): solução a 20 mg/ml de fenitoína sódica padrão em metanol.

Solução (3): solução a 0,1 mg/ml de benzofenona padrão em etanol.

Solução (4): solução a 0,1 mg/ml de benzil padrão em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a solução (1): qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil não é mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas das soluções (3) e (4) (0,5%).

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Teste de esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 250 mg de fenitoína sódica para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar. Pipetar 5 ml da solução anterior e transferir para balão volumétrico de 50 ml. Completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de fenitoína sódica padrão em metanol para obter solução a 2,5 mg/ml. Pipetar 5 ml dessa solução e diluir para 50 ml com fase móvel.

O fator de cauda não é superior a 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 das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</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 não superior a 25 °C.

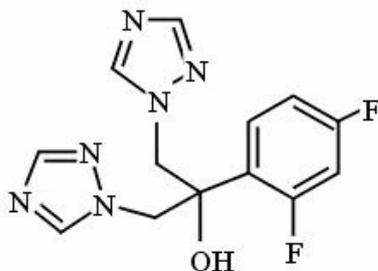
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

287

#### FLUCONAZOL

Fluconazolium



--	--	--

C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O	306,27	03178.01-3
---	--------	------------

$\alpha$ -(2,4-Difluorofenil)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco, inodoro.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e em metanol, solúvel em acetona e dioxana, ligeiramente solúvel em acetato de etila, clorofórmio e éter etílico, pouco solúvel em n-hexano. Solúvel em ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 0,1 M.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 138 °C a 140 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/V) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximo em 261 nm.

B. Dissolver 50 mg da amostra em 20 gotas de acetona. Adicionar, sob agitação, cinco a oito gotas de ácido crômico a 5% (p/V). Produz-se precipitado verde em cinco segundos.

C. Adicionar a 50 mg da amostra, 3 ml de cloreto férrico a 1% (p/V) em ácido acético glacial e agitar. Adicionar ácido sulfúrico cuidadosamente pelas paredes do tubo. A coloração deve passar a laranja e amarelo.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Cloretos (V.3.2.1). Dissolver 1 g da amostra em etanol e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,035% (350 ppm).

Ferro (V.3.2.4). Dissolver 1 g da amostra em etanol e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com o íon sulfeto - Método I). Dissolver 1 g da amostra em etanol e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Dissolver 1 g da amostra em etanol e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,1% (1 000 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). 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 utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) como indicador, 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 15,314 mg de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico sistêmico.

287.1

#### FLUCONAZOL CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade do pó equivalente a 25 mg de fluconazol e transferir para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir o filtrado em hidróxido de sódio 0,1 M de modo a obter concentração de 0,02% (p/V). Prosseguir conforme descrito no teste A de Identificação da monografia de Fluconazol.

B. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol. Prosseguir conforme descrito no teste B de Identificação da monografia de Fluconazol.

C. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol. Prosseguir conforme descrito no teste C de Identificação da monografia de Fluconazol.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de fluconazol e transferir para balão volumétrico de 200 ml com auxílio de 100 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar, deixar em ultra-som por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,02% (p/V), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 261 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

288

#### FOSFATO DE AMÔNIO DIBÁSICO

Ammonii phosphas

(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	132,06	07367.01-5
--	--------	------------

Fosfato de amônio dibásico

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 102,0% de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino ou cristais.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em acetona e em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 5% (p/V) responde às reações do íon amônio (V.3.1.1).

B. A solução a 5% (p/V) responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.9). 7,6 a 8,2. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Arsênio (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método I). Determinar em 1 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para arsênio. No máximo 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 1,18 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,03% (300 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 0,8 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,15% (1 500 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método I). Dissolver 4 g da amostra em 50 ml de água, retirar 25 ml e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 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 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e não-metálicos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

289

#### FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DIIDRATADO

Calcii hydrogenophosphas dihydricus

CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	172,09	07368.01-1
---------------------------------------	--------	------------

Fosfato de cálcio dibásico diidratado

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de CaHPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, praticamente insolúvel 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 e com 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 a 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 monocalcico e tricalcico. 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 com hidróxido de sódio M SV. O consumo de ácido clorídrico M SV está entre 11 ml e 12,5 ml.

Arsênio (V.3.2.5 - Método visual). 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 Ensaio-limite para arsênio. No máximo 0,001% (10 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Dissolver 3,58 g da amostra em mistura de 7 ml de ácido nítrico e 20 ml de água. Completar a 50 ml com água. Utilizar 15 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,033% (330 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método I). 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 a 50 ml com água. Utilizar 5 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. Empregar 1 ml de solução padrão de ferro (100 ppm de Fe). No máximo 0,04% (400 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). 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 a 50 ml com água. Diluir 10 ml desta solução a 20 ml com água. Utilizar 10 ml e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. Preparar o padrão utilizando solução de referência de chumbo (1 ppm Pb). No máximo 0,004% (40 ppm).

Sulfatos (V.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 a 50 ml com água. Utilizar 15 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,5% (5 000 ppm).

Perda por incineração (V.2.10). Incinerar entre 800 °C e 825 °C, até peso constante. Entre 24,5% e 26,5%.

Substâncias insolúveis em ácidos. Aquecer 5 g da amostra com mistura de 40 ml de água e 10 ml de ácido clorídrico até máxima solubilização e completar a 100 ml com água. Se um resíduo insolúvel aparecer, filtrar, lavar com água quente até a reação para cloretos ser negativa e secar o resíduo a 105 °C, por 1 hora. No máximo 0,2%.

#### 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 amônia concentrada 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 SR até coloração violeta. Realizar ensaio em branco. Cada ml de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 17,209 mg de CaHPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e não-metálicos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Restabelecedor de cálcio.

290

## FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO DIIDRATADO

Natrii dihydrogenophosphas dihydricus

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	156,01	00135.16-0
---	--------	------------

Fosfato de sódio monobásico diidratado

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Cristais incolores ou pó branco cristalino.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. A solução obtida em Aspecto da solução é fortemente ácida (IV-3).

B. A solução obtida em Aspecto da solução responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1).

C. A solução obtida em Aspecto da solução, previamente neutralizada com hidróxido de potássio a 10% (p/V), responde às reações do íon sódio (V.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 obtida é límpida e incolor.

pH (V.2.19). 4,2 a 4,5. Determinar em 5 ml da solução obtida em Aspecto da solução diluída com igual volume de água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias redutoras. A 5 ml da solução obtida em Aspecto da solução adicionar 0,25 ml de permanganato de potássio 0,02 M e 5 ml de ácido sulfúrico a 5,5% (V/V). Aquecer em banho-maria por 5 minutos. A cor da solução permanece levemente avermelhada.

Arsênio (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método I). Determinar em 1,5 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para arsênio. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 1,77 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,02% (200 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método I). Determinar em 10 ml da solução obtida em Aspecto da solução. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para ferro. Empregar 10 ml de solução padrão de ferro (1 ppm de Fe). No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). Determinar em 20 ml da solução obtida em Aspecto da solução. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Dissolver 4,0 g da amostra em 20 ml de água, adicionar 4 ml de ácido clorídrico, transferir para tubo de Nessler e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,03% (300 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9) Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 130 °C, até peso constante. Entre 21,5% e 24,0%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 2,5 g da amostra em 40 ml água. Titular com hidróxido de sódio M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada ml de hidróxido de sódio M SV equivale a 119,977 mg de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e não-metálicos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

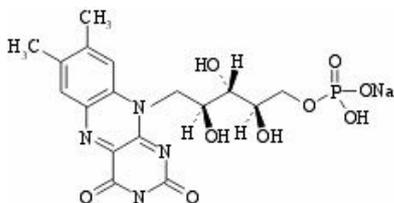
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Acidificante urinário.

291

#### FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA

Riboflavinum fosfatum sodicum



C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>9</sub> P.2H <sub>2</sub> O	514,36	05998.03-4
---	--------	------------

Riboflavina-5'-(hidrogeno fosfato de sódio) diidratado

Fosfato sódico de riboflavina é uma mistura contendo 5'-(hidrogeno fosfato de sódio) como principal componente e outros monofosfatos sódicos. Contém, no mínimo, 73,0% e, no máximo, 79,0% de riboflavina (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>), em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.8): +38° a +43°. Determinar em solução a 1,2% (p/V) em ácido clorídrico 5 M.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/V) em tampão fosfato pH 7, exibe máximo em 266 nm, e a absorvância é de 0,58 a 0,64.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida em Substâncias relacionadas, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

C. Dissolver 10 mg da amostra em hidróxido de sódio SR, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente. Expor 1 ml desta solução à luz ultravioleta (254 nm) por 5 minutos, adicionar ácido acético suficiente para acidificar a solução, utilizando papel de tornassol azul como indicador, e agitar com 2 ml de diclorometano. A fase inferior da mistura apresenta fluorescência amarela.

D. Adicionar 10 ml de ácido nítrico a 0,5 g da amostra e evaporar até secar em banho-maria. Aquecer o resíduo até adquirir coloração branca, dissolver em 5 ml de água e filtrar. O filtrado responde às reações do íon sódio (V.3.1.1) e às reações do íon fosfato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 amostra: 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 o mesmo solvente.

Solução padrão de riboflavina: dissolver, exatamente, cerca de 60 mg de riboflavina padrão em 1 ml de ácido clorídrico. Transferir para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com água. Transferir 4 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Solução padrão de fosfato sódico de riboflavina: dissolver, exatamente, cerca de 0,1 g de fosfato sódico de riboflavina padrão em 50 ml de água destilada. Transferir para balão volumétrico de 100 ml 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.

Injetar replicatas de 100 µl das soluções padrão de riboflavina e padrão de fosfato sódico de riboflavina. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a riboflavina 3',4'-difosfato; 0,3 para a riboflavina 3',5'-difosfato; 0,5 para a riboflavina 4',5'-difosfato; 0,7 para a riboflavina 3'-monofosfato; 0,9 para a riboflavina 4'-monofosfato; 1,0 para a riboflavina 5'-monofosfato e 2,0 para a riboflavina. A resolução entre os picos referentes à riboflavina 4'-monofosfato e riboflavina 5'-monofosfato, no cromatograma obtido com a solução padrão de fosfato sódico de riboflavina, não deve ser menor que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas do pico referente à riboflavina 5'-monofosfato não deve ser maior que 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µl das soluções padrão de riboflavina, padrão de fosfato sódico de riboflavina e solução amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de riboflavina na forma livre e de riboflavina na forma de difosfatos na amostra a partir das respostas obtidas para as soluções padrão de riboflavina, padrão de fosfato sódico de riboflavina e solução amostra. No máximo 6,0% de riboflavina na forma livre e, no máximo, 6,0% de riboflavina na forma de difosfatos, em relação à substância dessecada.

Limite de lumiflavina. Agitar 35 mg da amostra com 10 ml de clorofórmio isento de álcool por 5 minutos e filtrar. Medir a absorvância (V.2.14-3) do filtrado em 440 nm, utilizando como branco clorofórmio isento de álcool. A absorvância é, no máximo, 0,025.

Fosfato inorgânico. Transferir 0,3 g da amostra para balão volumétrico de 100 ml, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Pipetar 10 ml da solução anterior para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 10 ml de solução ácida de molibdato de amônio e 5 ml de sulfato ferroso 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 (V.2.14-3) das soluções resultantes em 700 nm, utilizando como branco 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. A absorvância da solução da amostra não deve ser superior àquela da solução padrão. No máximo 1%.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). 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 que ocorra aparecimento de fumaça branca e ignição da amostra. Deixar esfriar o resíduo e extrair com duas porções de 2 ml de ácido clorídrico. Evaporar os extratos até secar.

Dissolver o resíduo obtido com 2 ml de ácido acético diluído e completar para 20 ml com água. Separar 12 ml desta solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados utilizando solução padrão de chumbo (1 ppm de Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa sob pressão reduzida, a 105 °C, por 5 horas. No máximo 8,0%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 25,0%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Dissolver 0,1 g da amostra, exatamente pesada, em 150 ml de água, adicionar 2 ml de ácido acético glacial e diluir para 1 000 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 resultante em 444 nm, utilizando mistura de água e acetato de sódio a 1,4% (p/V) (93:7) para o ajuste do zero. Calcular o teor de C17H20N4O6 na amostra, considerando A (1%, 1 cm) = 328, em 444 nm.

B. Por Espectrofotometria de fluorescência (V.2.15). Dissolver 50 mg da amostra, exatamente pesados, em 20 ml de piridina e 75 ml de água. Transferir a solução resultante para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com água. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Em 10 ml de cada solução, adicionar aproximadamente 4 ml de ácido sulfúrico 0,05 M, ou o suficiente para ajustar o pH de cada solução entre 5,9 e 6,1. Completar o volume com água e homogeneizar. Medir as intensidades de fluorescência em comprimento de onda de emissão de 530 nm e de excitação de 440 nm. Calcular o teor de C17H20N4O6 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.

#### XII.2.REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Solução ácida de molibdato de amônio

Preparação - Diluir 25 ml de molibdato de amônio a 7% (p/V) para 200 ml com água. Adicionar, lentamente, 25 ml de ácido sulfúrico 3,75 M e agitar.

Clorofórmio isento de álcool

Preparação - Misturar 20 ml de clorofórmio, suavemente, com 20 ml de água por 3 minutos. Extrair a fase orgânica e lavar mais duas vezes com 20 ml de água. Filtrar e misturar por 5 minutos com 5 g de sulfato de sódio anidro. Deixar em repouso por 2 horas, decantar e filtrar.

292

#### GUACO-CHEIROSO

*Mikania laevigatae folium*

*Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker. - ASTERACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas dessecadas, contendo, no mínimo, 0,1% de cumarina (1,2-benzopirona).

#### SINONÍMIA VULGAR

Guaco, guaco-de-cheiro.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Droga com forte odor de cumarina e sabor característico.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, glabras a olho nu, coriáceas, escuras quando secas. Lâminas ovaladas a ovalado-lanceoladas, eventualmente apresentando um ou mais dentes laterais. As lâminas apresentam uma leve assimetria. A base da lâmina é atenuada, o ápice acuminado e a margem inteira a sinuosa, com um ou poucos dentes laterais ou sem dentes. O bordo é revoluto. Variabilidade de forma é encontrada por vezes no mesmo ramo. As lâminas medem de 6,0 cm a 15,0 cm de comprimento e 4,0 cm a 6,5 cm de largura. A venação é actinódroma, com três nervuras evidentes, as laterais à principal formando um arco e unindo-se à ela na porção apical da lâmina. Podem ocorrer duas nervuras próximas à porção basal, acompanhando o bordo da lâmina. Pecíolo de 1,4 cm a 4,5 cm de comprimento, quase cilíndrico, sulcado na face adaxial. Difere de *Mikania glomerata* pelo forte odor a cumarina e pela forma das folhas. A lâmina foliar de *Mikania laevigata* possui maior comprimento do que largura, a base não é hastada e os dentes laterais, quando presentes, são pouco evidentes, enquanto que em *Mikania glomerata* as medidas de comprimento e largura são muito próximas, a base da lâmina é hastada e os dentes laterais são muito evidentes.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, as paredes das células epidérmicas são muito sinuosas e espessas, e os campos primários de pontoações são visíveis. A medida que se aproximam da região da nervura principal, as células tornam-se mais alongadas e suas paredes menos sinuosas. Com reação de azul de toluidina, os núcleos são visíveis e com reação de Sudan III, gotas lipídicas tornam-se evidentes. Ocorrem corpos silicosos e tricomas pluricelulares unisseriados. Os tricomas glandulares ocorrem em maior densidade na face abaxial, nas regiões intercostais. A lâmina é hipostomática, com estômatos dos tipos anisocítico e anomocítico. Em secção transversal, a lâmina foliar apresenta cutícula fina e lisa. A epiderme é constituída por uma ou duas camadas de células na face adaxial. Na região da nervura principal e no bordo foliar esta camada é sempre uniestratificada. Os estômatos localizam-se no mesmo nível das demais células epidérmicas. Os tricomas simples são curvos e localizam-se em depressões epidérmicas, podendo ocorrer isolados ou geminados em ambas as faces. Os tricomas glandulares são capitados, com cabeça secretora globosa, formada por células dispostas em uma ou duas séries, ocorrendo em acentuadas depressões da epiderme. O mesofilo é dorsiventral. O parênquima paliádico possui uma a quatro camadas de células e grande quantidade de gotas lipídicas. O parênquima esponjoso é constituído por sete a doze camadas de células braciiformes. Canais secretores, de tamanhos variados, com lume estreito e delimitados por células achatadas, dispõem-se junto aos feixes vasculares. Estes canais são mais comumente encontrados nas regiões dos bordos. Ao redor do canal ocorre conformação das células do parênquima adjacente. Na região do bordo ocorre colênquima angular formado por três ou quatro camadas, o mesofilo é homogêneo, com presença de corpos silicosos e canais secretores acompanhando ou não os feixes vasculares. A nervura principal, em secção transversal é biconvexa, com proeminência cuneada na face adaxial e arredondada na face abaxial. A cutícula, nesta região, é mais espessa. As células epidérmicas são de menores dimensões quando comparadas com as das demais regiões foliares. O colênquima é subepidérmico em ambas as faces, do tipo angular, com um número maior de camadas na face adaxial. Ocorre um clorênquima nesta região, voltado para a face adaxial, descontínuo devido a disposição do parênquima fundamental. Este último possui células de paredes delgadas, com espaços intercelulares bem evidentes e poucos cloroplastídeos. Algumas de suas células apresentam conteúdo pardo. Nas camadas próximas ao sistema vascular ocorrem canais secretores, de lume diminuto, sempre posicionados junto aos feixes vasculares, na região voltada para a face adaxial. Esse sistema é constituído por três a oito feixes vasculares do tipo colateral, isolados, que se distribuem formando um semicírculo, com o feixe de maior desenvolvimento geralmente localizado no centro. O floema possui uma calota de fibras bem desenvolvida. O xilema é formado por duas a oito fileiras de elementos traqueais, com disposição radial. Fibras xilemáticas internas ocorrem principalmente nos feixes de maior desenvolvimento. Os feixes vasculares podem se anastomosar. O parênquima fundamental voltado para a face abaxial é mais desenvolvido do que aquele voltado para a face adaxial, com células de paredes delgadas, poucos cloroplastídeos e *\_sclereide\_* isolados, de paredes pouco espessadas. As nervuras secundárias não acompanhadas por canais secretores, apresentam feixes colaterais de aspecto circular, com uma bainha vascular parenquimática e uma calota de fibras bem desenvolvida, voltada para a face abaxial. Gotas lipídicas ocorrem em todos os tecidos de assimilação e, em menor quantidade, no parênquima fundamental. Grãos de amido ocorrem em todos os parênquimas. O pecíolo, em secção transversal, apresenta cutícula com as mesmas características da região da nervura principal. A epiderme é uniestratificada. O colênquima é contínuo e angular, formado por até dez camadas. O parênquima fundamental apresenta grande quantidade de *\_sclereide\_* e poucos cloroplastídeos. Estas organelas ocorrem em maior densidade na face adaxial. Canais secretores, iguais aos da lâmina, são encontrados em grande quantidade, sempre próximos aos feixes vasculares. Grãos de amido e gotas lipídicas distribuem-se por todo o parênquima. O sistema vascular tem organização semelhante ao da nervura principal, com um maior número de feixes, podendo formar um círculo. Os feixes mais desenvolvidos são aqueles voltados para a face abaxial. O câmbio fascicular é visível.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel F254, com espessura de 250 µm, como suporte, e tolueno, diclorometano e acetona (45:25:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 20 µl das soluções (1), (2) e (3), recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): pesar cerca de 0,1 g de folhas moídas, colocar em balão de fundo redondo. Adicionar 25 ml de etanol 80%. Aquecer, sob refluxo, por 15 minutos. Filtrar através de papel de filtro. Transferir o filtrado para um balão volumétrico de 25 ml, após resfriamento à temperatura ambiente completar o volume do balão com etanol 80%.

Solução (2): dissolver quantidade de cumarina em metanol para obter solução a 0,1 mg/ml.

Solução (3): dissolver quantidade de ácido o-cumárico 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) antes e após nebulização com solução etanólica de hidróxido de potássio 10%. O cromatograma da solução (1) apresenta duas manchas de fluorescência verde na mesma altura que as obtidas com a solução (2) (Rf aproximadamente 0,84) e solução (3) (Rf aproximadamente 0,35).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 15%.

#### DOSEAMENTO

##### Cumarina

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; pré-coluna empacotada com sílica octadecilsilanizada, coluna de 150 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 0,5 ml/minuto. Sistema isocrático.

Fase móvel: mistura de metanol e água (47:53).

Solução amostra: pesar exatamente, cerca de 0,100 g da droga seca e moída, colocar em balão de fundo redondo. Adicionar 10 ml de etanol 50%, aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Após resfriamento, filtrar o extrato através de algodão para balão volumétrico de 25 ml. Lavar o resíduo da droga e o algodão em balão de fundo redondo com 7 ml de etanol 50%, aquecer, sob refluxo, por 10 minutos. Repetir a operação. Reunir todos os extratos no balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com etanol 50%. Uma alíquota de 40 µl da solução amostra é diluída com 760 µl de metanol:água (47:53).

Solução referência: dissolver quantidade exatamente pesada de cumarina em metanol para obter solução a 1,2 µg/ml.

Curva de calibração: Realizar diluições sucessivas da solução padrão, em metanol:água (47:53), de modo a obter as seguintes concentrações 0,0032; 0,075; 0,15; 0,3; 0,6 e 1,2 µg/ml.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µl da solução referência e solução amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O tempo de retenção relativo é cerca de 6 minutos para a cumarina. Calcular o teor de cumarina na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva de calibração de cumarina. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de cumarina por 100 gramas da droga considerando a determinação de água (%).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Solução etanólica de hidróxido de potássio 10%

Preparação - dissolver 10 g de hidróxido de potássio em 100 ml de etanol.

#### LEGENDA

Figura 1. Mikania laevigata Sch.Bip. ex Baker - A. aspectos gerais de folhas, mostrando assimetria da lâmina; A1. folha de margem sinuosa com alguns dentes nos bordos da lâmina; A2. folha com lâmina de base mais alargada, bordo liso e ápice mais estreito; A3. folha com

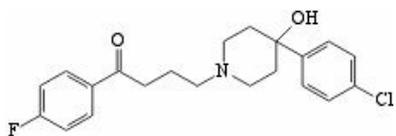
lâmina evidenciando um dente basal; A4. folha característica das porções apicais dos ramos, com lâmina de base estreita e bordo liso; B. porção da lâmina foliar mostrando detalhe da venação, em vista abaxial; C. detalhe da epiderme voltada para a face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal; D. detalhe da epiderme voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal; es. Estômato; si. Corpo silicoso; E. detalhe da epiderme voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal com um tricoma; tt. Tricoma tector; F. detalhe de porção da região da nervura principal, voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em secção transversal, com um tricoma; tt. Tricoma tector; G. detalhe de porção do mesofilo, voltado para a face abaxial, em secção transversal, mostrando tricoma glandular. Tg. Tricoma glandular. As escalas correspondem: em A a 3 cm; em B a 2 mm; em C, D, E, F e G a 100 µm.

Figura 2. *Mikania laevigata* Sch.Bip. ex Baker - A. esquema de porção da lâmina foliar, em secção transversal; ab. Face abaxial; ad. Face adaxial; cl. Clorênquima; co. colênquima; cns. Canal secretor; ep. Epiderme; ec. \_sclereide; f. floema; ff. Fibras do floema; fv. Feixe vascular; fx. Fibras do xilema; pf. Parênquima fundamental; pj. Parênquima esponjoso; pp. Parênquima paliçádico; x. xilema; B. detalhe da secção transversal da nervura principal, como indicado em A; cl. Clorênquima; co. colênquima; cns. Canal secretor; cu. Cutícula; ec. \_sclereide; ep. Epiderme; f. floema; ff. Fibras do floema; fx. Fibras do xilema; gl. Gota lipídica; pf. Parênquima fundamental; pp. Parênquima paliçádico; x. xilema; C. detalhe da região do bordo da lâmina foliar, em secção transversal; ab. Face abaxial; ad. Face adaxial; cl. Clorênquima; cns. Canal secretor; co. colênquima; cu. Cutícula; ep. Epiderme; f. floema; ff. Fibras do floema; pj. Parênquima esponjoso; pp. Parênquima paliçádico; x. xilema; D. detalhe de porção do mesofilo em secção transversal; ab. Face abaxial; ad. Face adaxial; bv. Bainha vascular; cns. Canal secretor; cu. Cutícula; ep. Epiderme; f. floema; ff. Fibras do floema; gl. Gota lipídica; pj. Parênquima esponjoso; pp. Parênquima paliçádico; x. xilema; E. detalhe de porção do mesofilo em secção transversal, mostrando corpo silicoso; ad. Face adaxial; cu. Cutícula; ep. Epiderme; pj. Parênquima esponjoso; pp. Parênquima paliçádico; si. Corpo silicoso; F. aspecto geral da secção transversal do pecíolo; ca. Câmbio fascicular; cns. Canal secretor; co. colênquima; ec. \_sclereide; ep. Epiderme; f. floema; ff. Fibras do floema; fv. Feixe vascular; fx. Fibras do xilema; pf. Parênquima fundamental; x. xilema. As escalas correspondem: em A a 300 µm; em B, C, D e E a 100 µm; em F a 1 mm.

293

## HALOPERIDOL

Haloperidolum



C21H23ClFNO2	375,87	03580.01-6
--------------	--------	------------

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C21H23ClFNO2, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó microcristalino ou amorfo, branco ou levemente amarelado.

Solubilidade. Insolúvel em água, solúvel em acetona, cloreto de metileno, clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em etanol e éter etílico, pouco solúvel em álcool isopropílico. Facilmente solúvel em ácidos diluídos.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.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 (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), 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 de haloperidol padrão, preparada de maneira idêntica.

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. 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 cerca de 10 mg da amostra em 5 ml de etanol. Adicionar 0,5 ml de solução de 1,3-dinitrobenzeno a 1% (p/V) em etanol e 0,5 ml de hidróxido de potássio alcoólico 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 ultra-som, se necessário, até completar a dissolução. A solução é límpida e menos intensamente colorida que a solução de referência de cor (SC-F) (V.2.12) diluída a 2,5% (V/V) em água.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, 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): preparar 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): preparar solução de haloperidol padrão a 1 mg/ml em cloreto de metileno.

Solução (4): diluir 0,5 ml da solução (2) para 10 ml com cloreto de metileno.

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 (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). 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 equivale a 37,587 mg de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 da mistura para 3,5 ± 0,1 com ácido fosfórico.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, exatamente pesada, em fase móvel e diluir adequadamente, utilizando o mesmo solvente, de modo a obter solução a 10 µg/ml.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de haloperidol padrão em fase móvel e diluir adequadamente, utilizando o mesmo solvente, de modo a obter solução a 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 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 o teor de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<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

Antipsicótico.

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### 1,3-Dinitrobenzeno

Fórmula e massa molecular - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - 168,11

Descrição - Cristais amarelados.

Características físicas - Ponto de fusão: em torno de 89 °C.

Conservação - Em recipientes bem-fechados.

Fosfato de potássio monobásico 0,05 M

Preparação - Dissolver 6,80 g de fosfato de potássio monobásico em água e completar o volume para 1 000 ml com o mesmo solvente.

Hidróxido de potássio alcoólico 2 M

Preparação - Dissolver 6,60 g de hidróxido de potássio em 5 ml de água, resfriar e completar o volume para 50 ml com etanol. Decantar por 24 horas e usar o sobrenadante límpido.

293.1

#### HALOPERIDOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>.

#### 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 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 em Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 ultra-som 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 padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm (V.2.14-3), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub> em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 ml

Aparelhagem: cesta, 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Haloperidol. Preparar as soluções padrão e amostra como descrito a seguir.

Solução padrão: transferir, exatamente, cerca de 27,75 mg de haloperidol padrão 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 solução, de modo a obter concentração aproximada de 1,11 µg/ml.

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com meio de dissolução, até concentração adequada.

Injetar replicatas de 100 µl da solução padrão. 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 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub> dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub> se dissolvem em 60 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 secar. 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 (1) 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 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%).

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Haloperidol. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 5 mg de haloperidol para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 30 ml de fase móvel e deixar em ultra-som 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.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub> 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.

---

### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Fluido gástrico simulado (sem enzima)

Preparação - Dissolver 2 g de cloreto de sódio em 100 ml de água. Adicionar 7 ml ácido clorídrico, transferir para balão volumétrico de 1 000 ml e completar volume com água. Ajustar o pH para  $1,2 \pm 0,1$  com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio 10 M.

293.2

#### HALOPERIDOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>.

A solução injetável pode conter ácido láctico e conservantes adequados.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de haloperidol para funil de separação. Adicionar 5 ml de água e 1 ml de hidróxido de sódio M. 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 (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 2,8 a 3,6.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 71,4 UE/mg de haloperidol.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Haloperidol. Preparar soluções amostra e de resolução como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável 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 µg de haloperidol padrão, 3 µg de metilparabeno e 3 µg de propilparabeno por mililitro.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µl das soluções padrão e de resolução e registrar os cromatogramas. Medir a área do 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 dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</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.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

#### Metilparabeno

Sinonímia - Nipagin

Fórmula e massa molecular - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> - 152,15

Descrição - Cristais brancos, pouco solúveis em água, facilmente solúveis em acetona, em etanol e em éter etílico.

Categoria - Conservante.

#### Propilparabeno

Sinonímia - Nipasol

Fórmula e massa molecular - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> - 180,20

Descrição - Cristais brancos, muito pouco solúveis em água, facilmente solúveis em etanol e em éter etílico.

Categoria - Conservante.

293.3

#### HALOPERIDOL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub>. 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 em Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.1.1). 2,5 a 3,5.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis totais (V.5.1.6). Bactérias totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Haloperidol. Preparar solução amostra 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 µg de haloperidol padrão, 3 µg de metilparabeno e 3 µg de propilparabeno por mililitro.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µl das soluções padrão e de resolução e registrar os cromatogramas. Medir a área do 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 dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>2</sub> na solução oral a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente. Não deve ser refrigerado.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

##### Metilparabeno

Sinonímia - Nipagin

Fórmula e massa molecular - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> - 152,15

Descrição - Cristais brancos, pouco solúveis em água, facilmente solúveis em acetona, em etanol e em éter etílico.

Categoria - Conservante.

##### Propilparabeno

Sinonímia - Nipasol

Fórmula e massa molecular - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> - 180,20

Descrição - Cristais brancos, muito pouco solúveis em água, facilmente solúveis em etanol e em éter etílico.

Categoria - Conservante.

## HIDRÓXIDO DE CÁLCIO

Calcii hydroxidum

Ca(OH) <sub>2</sub>	74,09	03644.01-4
---------------------	-------	------------

Hidróxido de cálcio

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Ca(OH)<sub>2</sub>.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó fino branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, solúvel em glicerol, insolúvel em etanol. Solúvel em ácidos, com grande 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 cerca de 20 mg da amostra em ácido acético e diluir para 50 ml com mesmo solvente. A solução responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1).

C. Misturar a uma parte da amostra com três a quatro partes de água. Forma-se um suave magma. O sobrenadante, límpido, é alcalino para papel tornassol.

### 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 à ebulição e adicionar 50 ml de ácido oxálico a 6,3% (p/V). 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 secura e incinerar. A massa de resíduo não é maior que 20 mg (4,0% calculado para sulfatos).

Carbonatos. Adicionar 5 ml de ácido clorídrico M SV à solução obtida em Doseamento. Titular com hidróxido de sódio M SV em presença de 0,5 ml de alaranjado de metila SI. Cada ml de ácido clorídrico M SV equivale a 50,05 mg de CaCO<sub>3</sub>. No máximo 5%, calculados como CaCO<sub>3</sub>.

Arsênio (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método I). Cuidadosamente dissolver 0,75 g da amostra em 15 ml de ácido clorídrico, e completar com água até 55 ml. Com a solução resultante proceder conforme descrito em Ensaio-limite para arsênio. A adição de 20 ml de ácido sulfúrico 3,5 M especificada no procedimento pode ser omitida. No máximo 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (V.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 (V.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 (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). Dissolver 1 g da amostra em 10 ml de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até a secura. Dissolver o resíduo em 20 ml de água, filtrar. Com o filtrado obtido prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,002% (20 ppm). Preparar solução referência utilizando solução padrão de chumbo (2 ppm Pb).

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. No máximo 0,5%.

### DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 1,5 g da amostra para gral de vidro, adicionar 20 ml a 30 ml água e 0,5 ml de fenolftaleína SI. Titular com ácido clorídrico M SV, triturando a substância até a coloração vermelha desaparecer. A solução obtida é utilizada no ensaio para carbonatos. 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.

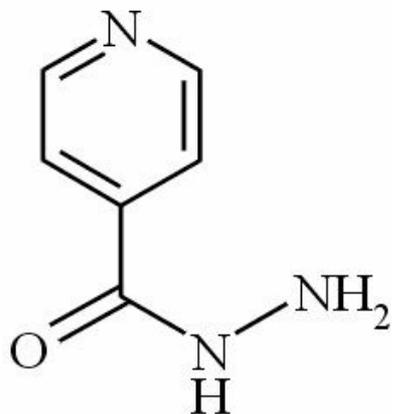
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Adstringente.

295

#### ISONIAZIDA

Isoniazidum



6H7N3O	137,14	03962.01-6
--------	--------	------------

Hidrazida ácido 4-piridinocarboxílico

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

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou cristais incoloros.

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 (V.2.2): 170 °C a 174 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dessecada a 105 °C, por 4 horas, 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método A 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 B de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.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 (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, 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 acetona e água (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) (0,2%). Nebulizar a placa com solução de dimetilaminobenzaldeído e examinar. Uma mancha adicional, correspondente à hidrazina, aparece no cromatograma da solução (2). Qualquer mancha correspondente à hidrazina no cromatograma obtido com a solução (1) não é mais intensa do que aquela obtida no cromatograma com a solução (2) (0,05%).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método III). Determinar em 2 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1 %.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 25 mg de amostra e dissolver em ácido clorídrico 0,01 M. Deixar em ultra-som, se necessário, e completar o volume para 250 ml com o mesmo solvente. Realizar diluições sucessivas em ácido clorídrico 0,01 M até 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 0,01 M para o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O na amostra, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 tampão fosfato pH 6,9 e metanol (95:5).

Solução amostra: transferir, exatamente, cerca de 32 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml, com auxílio de 40 ml de fase móvel, e deixar em ultra-som por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente para obter solução a 0,32 mg/ml.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de isoniazida padrão em fase móvel para obter solução a 0,32 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 1 800 pratos teóricos para o pico de isoniazida. O fator de cauda não é superior a 2. O fator de capacidade não é inferior a 2,35. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O 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

Tuberculostático.

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Solução de dimetilaminobenzaldeído

Preparação - Dissolver 0,2 g de 4-dimetilaminobenzaldeído em 20 ml de etanol e adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico. Agitar a solução com carvão ativo e filtrar. A coloração da solução é menos intensa do que uma solução de iodo 0,0001 M recentemente preparada. A solução deve ser usada imediatamente após o preparo.

#### XII.4. TAMPÕES

Tampão fosfato pH 6,9

Preparação - Preparar solução tampão fosfato de potássio monobásico 0,1 M, ajustar o pH para 6,9, com hidróxido de sódio 10 M e adicionar trietanolamina para obter solução a 0,0002 M e homogeneizar.

295.1

#### ISONIAZIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método A 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 B 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. Adicionar a 5 ml desta solução 0,1 g de tetraborato de sódio e 5 ml de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno a 5% (p/V) em etanol. Deixar em banho-maria até a secura e aquecer por mais 10 minutos. Adicionar 10 ml de metanol ao resíduo e homogeneizar. Produz-se coloração púrpura-avermelhada.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 ml

Aparelhagem: cesta, 100 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em ácido clorídrico 0,01 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de isoniazida padrão na concentração de 0,001% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O se dissolvem em 45 minutos.

#### DOSEAMENTO

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantidade do 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 ultra-som 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<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B 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 ultra-som por 10 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, completar o volume com fase móvel e centrifugar por 5 minutos, obtendo solução a 0,32 mg/ml. Utilizar o sobrenadante límpido.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

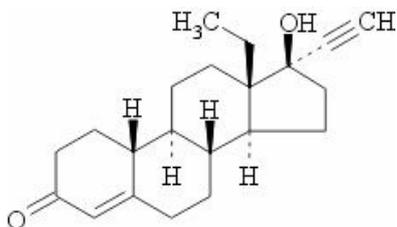
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

296

#### LEVONORGESTREL

Levonorgestrelum



C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	312,45	04111.01-0
--	--------	------------

(17α)13β-Etil-17β-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 232 °C a 239 °C. A faixa entre o início e o fim da fusão não excede 4 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): -30° a -35°. Determinar em solução a 2,0% (p/V) em clorofórmio.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 µl 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 padrão e 5 mg de etinilestradiol padrão 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 ml 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 (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, em estufa, a 105 °C, por 5 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação. 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 C21H28O2.

B. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). 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 C21H28O2 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.

296.1

## LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada 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>). Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica gel GF254, 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 padrão em clorofórmio.

Solução (3): preparar solução a 0,45 mg/ml de etinilestradiol padrão 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 às principais obtidas com as soluções (2) e (3). Nebulizar com ácido p-sulfônico-tolueno 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 aos dos picos principais da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: polissorbato 80 a 0,0005% (p/V) em água, 500 ml.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (60:40).

Solução padrão: preparar solução contendo norgestrel padrão e etinilestradiol padrão em meio de dissolução, de modo a obter concentrações próximas àquelas de levonorgestrel e etinilestradiol, respectivamente, da solução amostra.

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.

Injetar replicatas de 100 µl da solução padrão. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para etinilestradiol e 1 para levonorgestrel. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos 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 as soluções padrão e amostra.

Tolerância: para comprimidos não revestidos, não menos que 80% (T) da quantidade declarada de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e 75% (T) 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% (T) da quantidade declarada de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e 60% (T) da quantidade declarada de etinilestradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) se dissolvem em 60 minutos.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.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.

Diluyente: mistura de água e acetonitrila (40:60).

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (51:49).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 µg de levonorgestrel para tubo de centrífuga e adicionar 4 ml do diluyente. Aquecer a 60 °C por 25 minutos, agitar e deixar em ultra-som por mais 25 minutos. Esfriar, centrifugar e usar o sobrenadante límpido.

Solução padrão: preparar solução de levonorgestrel padrão e etinilestradiol padrão 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 µg de levonorgestrel e 12,5 µg de etinilestradiol por mililitro.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos 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 as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoncepcional.

Kalii metaphosphas

(KPO <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	07383.01-4
----------------------------------	------------

Metafosfato de potássio

Metafosfato de potássio é um polímero de cadeia linear com alto grau de polimerização. Contém o equivalente a, no mínimo, 59% e, no máximo 61% de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco, inodoro.

Solubilidade. Insolúvel em água. Solúvel em soluções aquosas diluídas de sais de metais alcalinos (exceto potássio).

Constantes físico-químicas

Viscosidade (V.2.7): misturar 0,3 g de metafosfato de potássio 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 solução de cloreto de sódio a 2% (p/V). Forma-se massa gelatinosa.

B. Aquecer à ebulição, por 30 minutos, mistura de 0,5 g de metafosfato de potássio, 10 ml de ácido nítrico e 50 ml de água, e resfriar. A solução resultante responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1) e às reações do íon potássio (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Limite de fluoretos. Adicionar 5 g de metafosfato de potássio, 25 ml de água, 50 ml de ácido perclórico, 5 gotas de nitrato de prata a 50% (p/V) e algumas pérolas de vidro em 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 cloridrato de hidroxilamina a 0,025% (p/V), recentemente preparada e homogeneizar. Adicionar, gota a gota, e sob agitação, solução de hidróxido de sódio 0,05 M para o tubo contendo a amostra até que a cor corresponda a do tubo padrão, que é 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 levemente rósea. 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 a solução de referência de fluoreto de sódio (10 µg de F por mililitro), 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 1 ou 2 gotas da solução de referência de fluoreto de sódio 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 (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método I). Dissolver 1 g em 15 ml de ácido clorídrico 3 M e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para arsênio. No máximo 0,0003% (3 ppm).

Chumbo (V.3.2.12). Dissolver 1 g 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 (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método I). Adicionar 10 ml de ácido clorídrico 3 M para 1 g de metafosfato de potássio e aquecer até que não se dissolva mais. Adicionar 15 ml de água, homogeneizar, filtrar e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Misturar 0,2 g de metafosfato de potássio com 15 ml 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 SR 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 (papel tornassol). Adicionar 25 ml de água ao precipitado, dissolver com 50 ml de hidróxido de sódio M SV, adicionar fenolftaleína SI e titular o excesso de hidróxido de sódio M SV com ácido sulfúrico M SV. Cada ml de hidróxido de sódio M SV equivale a 3,086 mg de P2O5.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Agente tamponante.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Hidróxido de sódio 0,05 M

Preparação - Dissolver 0,2 g de hidróxido de sódio em 10 ml de água e completar a 100 ml com o mesmo solvente.

Fluoreto de sódio

Preparação - Secar aproximadamente 0,5 g de fluoreto de sódio à 200 °C, por 4 horas. Pesar exatamente 0,222 g de material seco e dissolver água, completando o volume a 100 ml. Pipetar 10 ml desta solução para frasco volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com água. Cada ml desta solução equivale a 10 µg de fluoreto.

Molibdato de amônio SR

Preparação - Dissolver 6,5 g de ácido molibdínico, finamente moído, em mistura de 14 ml de água e 14,5 ml de hidróxido de amônio. Resfriar a solução e adicioná-la, lentamente e com agitação, a uma mistura resfriada de 32 ml de ácido nítrico e 40 ml de água. Deixar em repouso por 48 horas e filtrar através de cadinho com fundo sinterizado de porosidade fina. Esta solução se deteriora sob armazenamento e é inadequada para o uso se, após adição de 2 ml de solução de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado SR para 5 ml de solução, um precipitado amarelo abundante não se forma imediatamente ou após leve aquecimento. Se ocorrer formação de precipitado durante o armazenamento, empregar somente a solução sobrenadante clara.

Armazenagem - Proteger da luz.

298

## NITRITO DE SÓDIO

Natrium nitrosum

NaNO <sub>2</sub>	69,00	05016.01-0
-------------------	-------	------------

Sal sódico do ácido nitroso

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo 101,0% de NaNO<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó granuloso, ou cristais hexagonais transparentes, incolores, ou ainda, massa branca, opaca e deliqüescente. 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 (V.3.1.1).

B. A solução a 10% (p/V) responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

#### ENSAIO DE PUREZA

Metais pesados (V.3.2.3 - Método I). Dissolver 1 g em 6 ml de HCl 3 M, e deixar em banho-maria até não ser mais perceptível odor do ácido clorídrico. Dissolver o resíduo em 23 ml de água e adicionar 2 ml de ácido acético M. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,25%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g de nitrito de sódio, transferir para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em água. Completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente. Transferir 10 ml desta solução para outro recipiente 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 contendo nitrito de sódio, 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 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 (envenenamento por cianeto).

---

### XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

#### Ácido oxálico 0,05 M SV

Especificação - Contém 6,45 g de ácido oxálico em água a 1 000 ml.

Padronização - Titular com permanganato de potássio 0,02 M SV recentemente padronizado.

Conservação - Recipientes de vidro bem-fechados.

Armazenagem - Proteger da luz.

#### Permanganato de potássio 0,02 M SV

Preparação - Dissolver cerca de 3,3 g de permanganato de potássio em 1 000 ml de água em frasco com rolha, e aquecer à ebulição por cerca de 15 minutos. Tampar o frasco e deixar em repouso por pelo menos 2 dias. Filtrar em filtro de vidro sinterizado de porosidade fina.

Padronização - Pesar exatamente cerca de 200 mg de oxalato de sódio previamente dessecado a 110 °C, até peso constante, e dissolver

em 250 ml de água. Adicionar 7 ml de ácido sulfúrico, aquecer a cerca de 70 °C e então, adicionar a solução de permanganato, lentamente, a partir de bureta, com agitação constante, até aparecimento de cor rosa pálida que persista por 15 segundos. A temperatura ao final da titulação não deve ser inferior a 60 °C. Calcular a molaridade. Cada 6,700 mg de oxalato de sódio equivalem a 1 ml de permanganato de potássio 0,02 M.

Conservação - Recipientes de vidro bem-fechados.

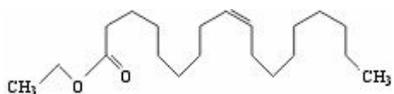
Armazenagem - Proteger da luz.

Informação adicional - Conferir o título com frequência.

299

OLEATO DE ETILA

Ethylis oleas



C20H38O2	310,52	07389.01-9
----------	--------	------------

9-Octadecenoato de (Z)-etila

Oleato de etila é uma mistura de ésteres decílicos de ácidos graxos, principalmente do ácido oléico. Pode conter um antioxidante apropriado.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Líquido límpido, amarelo pálido a incolor.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, miscível com clorofórmio, com cloreto de metileno, com etanol, com éter de petróleo e com óleos fixos.

Constantes físico-químicas

Densidade relativa (V.2.5): 0,866 e 0,874, determinada a 20 °C.

Índice de refração (V.3.3.4): 1,443 a 1,450.

Viscosidade (V.2.7): no mínimo 5,15 cP.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (V.3.3.7). No máximo 0,5.

Índice de iodo (V.3.3.10). 75 a 85.

Índice de peróxidos (V.3.3.11). Determinar em 5 g de amostra. No máximo 10.

Índice de saponificação (V.3.3.8). 177 a 188.

Cinzas totais (V.4.2.4). Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,1%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

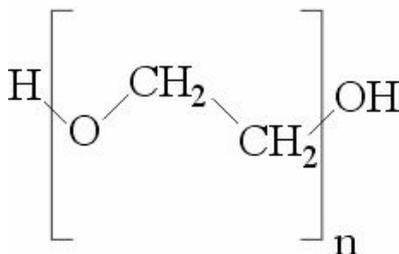
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico.

300

POLIETILENOGLICOL



$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$

$\alpha$ -Hidro- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodil)

Polietilenoglicol 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 este for inferior a 1 000; no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor nominal rotulado quando este encontrar-se entre 1 000 e 7 000; e, no mínimo, 87,5% e, no máximo, 112,5% do valor nominal rotulado quando o valor rotulado for superior a 7 000.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 e hidrocarbonetos alifáticos.

Constantes físico-químicas

Viscosidade (V.2.7): determinar em viscosímetro capilar com tempo de escoamento de, no mínimo, 200 segundos e em temperatura mantida a  $98,9 \pm 0,3$  °C. A viscosidade deve estar dentro dos limites estabelecidos na Tabela 1, de acordo com o peso molecular médio de cada amostra. Para a amostra cujo peso molecular médio não esteja listado na tabela, calcular os limites por interpolação.

Tabela 1 - Limite de viscosidade para amostras de polietilenoglicol

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 frasco âmbar e dissolver em 300 ml de piridina recentemente destilada em presença de anidrido ftálico. Agitar o frasco 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 polietilenoglicóis líquidos: introduzir, cuidadosamente, 25 ml da solução de anidrido ftálico num frasco seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao frasco, quantidade de amostra, exatamente pesada, equivalente ao seu peso esperado dividido por 160. Tampar o frasco e envolvê-lo com uma capa ou rede de segurança.

Preparo da amostra para polietilenoglicóis sólidos: introduzir, cuidadosamente, 25 ml da solução de anidrido ftálico num frasco seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao frasco, uma quantidade de amostra, exatamente pesada, equivalente ao seu peso esperado 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 frasco e envolvê-lo com uma capa de segurança.

Procedimento: transferir o frasco 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 frasco. Remover o frasco do banho e, 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 polietilenoglicol de peso molecular acima de 3000). Remover o frasco 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 fenolftaleína 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 pela 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 e incolor para as amostras líquidas e não mais que levemente turva para as amostras sólidas.

pH (V.2.19). 4,5 a 7,5. Determinar em solução preparada pela dissolução de 5 g de 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 (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método II). No máximo 0,0003% (3 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método I). 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 Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 25 g de amostra, em cadinho de platina. No máximo 0,1%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados. Alguns plásticos sofrem amolecimento pelo polietilenoglicol.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

301

#### 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.

#### SINONÍMIA VULGAR

Polígala-da-virgínia, sênega.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

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, freqüentemente 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 0,5 cm a 1,2 cm de largura, podendo apresentar um pequeno número de raízes laterais. Sua superfície, de cor 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 cor 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 3% (p/V), evidencia-se um súber de 2 a 6 camadas de células pardo-amareladas claras, alongadas tangencialmente, com paredes finas. A região cortical é formada por cerca de 10 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 µm 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 subretangulares 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 anticlinais 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 (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e a fase superior de mistura de ácido acético glacial, água e butanol (10:40:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µl da solução (1) 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): escina padrão a 1 mg/ml em etanol a 70% (V/V).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR. Deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até o aparecimento de manchas vermelhas correspondentes aos saponosídeos. O cromatograma da solução (1) apresenta entre três e cinco manchas vermelhas nas regiões central e inferior, com R<sub>f</sub>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 e 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 (V.4.2.2). No máximo 2%. Referentes aos vestígios de caules aéreos.

Água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 6%.

#### DOSEAMENTO

## Saponinas

Solução mãe: 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 levada a resíduo em rota vapor, a uma temperatura máxima de 60 °C. Ressuspender o resíduo em 10 ml de ácido clorídrico 0,1 M, e transferir para funil de separação de 250 ml, 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 n-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 n-butanol (30:90:180). A fase inferior é desprezada. Evaporar a fase orgânica a resíduo em rota vapor, em temperatura máxima de 60 °C. Ressuspender o resíduo com ácido acético glacial 98% 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 mãe para tubo de ensaio, acrescentar 4 ml do reagente de coloração. Homogeneizar e aquecer o tubo de ensaio em banho-maria a  $60 \pm 1$  °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  $60 \pm 1$  °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 (V.2.14-3), 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,

m1 = massa da solução após centrifugação (g),

m2 = massa da droga (g) considerando o teor de água determinado.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz e umidade.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Anisaldeído SR

Preparação - Misturar 25 ml de ácido acético glacial com 25 ml de etanol, adicionar 0,5 ml de anisaldeído e 1 ml de ácido sulfúrico.

Reagente de Ácido fosfomolibdico SR.

Preparação- Dissolver 20 g de ácido fosfomolibdico em 100 ml de etanol 96%.

### Reagente de coloração

Preparação - Misturar 50 ml de ácido acético glacial e 50 ml de ácido sulfúrico. Deixar em repouso de 2 horas antes do uso. Estocar em

geladeira por, no máximo, 24 horas.

## LEGENDA

Figura 1: *Polygala senega* L. - A. aspecto geral da raiz com rizoma apical nodoso; B, D, E e F. aspectos gerais de secções transversais da raiz; a: anomalia dos raios parenquimáticos; cx: córtex; cxs: córtex suberizado; f: floema; pe: periderme; x: xilema; 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; cx: córtex; cxs: córtex suberizado; f: floema; pe: periderme; x: xilema. As escalas correspondem em A a 7 mm; em B, C, D, E e F a 1 mm; em G, H, I, J a 100 µm.

302

## 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, sendo os rizomas desprovidos das bases dos pecíolos foliares e os rizomas e as raízes desprovidos da quase totalidade do córtex, das espécies acima ou de seus híbridos interespecíficos, ou ainda, da mistura delas, excetuando-se partes ou misturas com *Rheum rhaponticum* L., contendo, no mínimo, 2,5% de derivados hidroxiantracênicos, expressos em réina.

## SINONÍMIA VULGAR

Ruibarbo-da-china.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem 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 cm de diâmetro e 1 cm a 5 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 cm a 6 cm de diâmetro e 4 cm a 17 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 de tamanho, 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 de estrela 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 câmbio é constituído por três a quatro camadas de células retangulares de paredes finas. 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 circular, seu floema é interno e o xilema externo. Caracterizando este feixe vascular ocorrem raios parenquimáticos, que partem do centro e conferem à estrutura aspecto de estrela. 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. São características: 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. Utilizar solução aquosa de hipoclorito de sódio a 3% (p/V) para o exame microscópico.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 0,25 mm, como suporte, 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 padrão a 0,1% (p/V) em éter etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, 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), reína (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 alaranjada.

B. Adicionar gotas de hidróxido de potássio a 10% (p/V) em metanol ao microsublimado de pequena alíquota da droga em pó (250 µm). Desenvolve-se coloração vermelha.

C. 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

Rheum rhaponticum L. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de metanol e diclorometano (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. Ferver sob refluxo, por 15 minutos. Deixar esfriar e filtrar.

Solução (2): raponticina padrão a 0,1% (p/V) em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a solução (1) não deve apresentar linha azul de Rf aproximado de 0,68 (raponticina). Nebulizar a placa com ácido fosfomolibdico SR, o cromatograma obtido com a solução (1) não deve apresentar linha escura, com Rf aproximado de 0,68 (raponticina).

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 1%.

Água (V.4.2.3). No máximo 12%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 13%.

## DOSEAMENTO

### Derivados hidroxiantracênicos

Solução mãe: 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 50 ml de capacidade, adicionar 20 ml de cloreto férrico a 10,5% (p/V) em água e agitar. Aquecer a mistura, sob refluxo, durante 20 minutos agitando freqüentemente. 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. 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 mãe 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 em 515 nm (V.2.14-3), imediatamente após o seu preparo, utilizando metanol para ajuste do zero. Considerar, para a réina,  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 440$ , em 515 nm, em metanol. Calcular o teor de derivados hidroxiantracênicos, expressos em réina, 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.

## LEGENDA

Figura 1. *Rheum palmatum* L. (A1); *Rheum officinale* Baill. (A2) - A1 e A2. esquemas parciais dos rizomas em secção transversal; ca. câmbio; f. floema; fva. feixe vascular anômalo; pce. parênquima cortical externo; pci. parênquima cortical interno; pm. parênquima medular; su. súber; x. xilema; B, C e D. detalhes do pó; B. detalhe de secção transversal da região externa do córtex do rizoma; pce. parênquima cortical externo; su. súber; C. detalhe de secção transversal da região cortical; cr. cristal; ga. grão de amido; pci. parênquima cortical interno; D. detalhe da região vascular; ca. câmbio; f. floema; x. xilema; E. detalhe do sistema vascular anômalo em secção transversal; ca. câmbio; cr. cristal; ev. elemento de vaso; f. floema; ga. grão de amido; rp. raio parenquimático; x. xilema; F, G, H, I, J, L e M. detalhes do pó; F. detalhe de células parenquimáticas em secção transversal contendo grãos de amido; G. detalhe de células

parenquimáticas em secção longitudinal; ga: grão de amido; H. detalhes de grãos de amido; I. detalhe de células do raio parenquimático, em secção transversal; J. detalhe de células parenquimáticas em secção transversal; cr: cristal de oxalato de cálcio do tipo drusa; 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. As escalas correspondem em A, B, C, D e E a 500 µm.

303

#### SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE CITRATO DE SÓDIO

Anticoagulantes natrii citras solutio

Solução anticoagulante de citrato de sódio é solução estéril que contém citrato de sódio em água para injetáveis. Cada 100 ml contém, no mínimo, 3,80 g e, no máximo, 4,20 g de  $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ . Não contém agentes antimicrobianos. Pode ser preparada conforme descrito a seguir:

Citrato de sódio diidratado.....	40,0 g
Água para injetáveis.....qsp	1 000 ml

Dissolver o citrato de sódio em água para injetáveis, completar o volume e homogeneizar. Filtrar até obter solução límpida. Envasar imediatamente em recipientes adequados e esterilizar. Se necessário, o citrato de sódio diidratado pode ser substituído por 35,1 g de citrato de sódio anidro.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. A amostra concentrada à 1/20 de seu volume responde às reações do íon citrato (V.3.1.1).

B. A amostra concentrada à 1/20 de seu volume responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste

pH (V.2.19). 6,4 a 7,5.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 5,56 UE/ml.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Transferir 10 ml da amostra para béquer de 250 ml e evaporar até secura. Adicionar 100 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 SV equivale a 9,803 mg de  $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes para dose única, de vidro Tipo I ou Tipo II, incolor e transparente, ou em recipientes plásticos apropriados, em conformidade com a legislação vigente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar a quantidade, em mililitros, da amostra necessária para cada 100 ml de sangue total, ou a quantidade, em mililitros, necessária para cada unidade de sangue total a ser coletada.

304

## SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE CITRATO E GLICOSE

### Anticoagulantes citras dextrosus solutio

Solução anticoagulante de citrato e glicose é uma solução estéril, que contém ácido cítrico, citrato de sódio e glicose em água para injetáveis. Cada 1 000 ml da solução A contém, no mínimo, 20,59 g e, no máximo, 22,75 g de citrato total, expresso como ácido cítrico anidro (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>); no mínimo, 23,28 g e, no máximo, 25,73 g de glicose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O); e, no mínimo, 4,90 g e, no máximo, 5,42 g de sódio (Na). Cada 1 000 ml da solução B contém, no mínimo, 12,37 g e, no máximo, 13,67 g de citrato total, expresso como ácido cítrico anidro (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>); no mínimo, 13,96 g e, no máximo, 15,44 g de glicose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O); e, no mínimo, 2,94 g e, no máximo, 3,25 g de sódio (Na). Não contém agentes antimicrobianos. As soluções A e B podem ser preparadas conforme descrito a seguir:

	Solução A	Solução B
Ácido cítrico anidro.....	7,3 g	4,4 g
Citrato de sódio diidratado.....	22,0 g	13,2 g
Glicose monoidratada.....	24,5 g	14,7 g
Água para injetáveis.....qsp	1 000 ml	1 000 ml

Dissolver os componentes em água para injetáveis, completar o volume e homogeneizar. Filtrar até obter solução límpida. Envasar imediatamente em recipientes adequados e esterilizar. Se necessário, o ácido cítrico anidro pode ser substituído por 8 g de ácido cítrico monoidratado para solução A, e 4,8 g para solução B; o citrato de sódio diidratado pode ser substituído por 19,3 g de citrato de sódio anidro para a solução A, e 11,6 g para a solução B; e a glicose monoidratada pode ser substituída por 22,3 g de glicose anidra para a solução A, e 13,4 g para a solução B.

### IDENTIFICAÇÃO

- A. Proceder conforme descrito nos testes de Identificação da monografia de Glicose.
- B. A amostra concentrada à metade de seu volume responde às reações do íon citrato (V.3.1.1).
- C. A amostra concentrada à metade de seu volume responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 4,5 a 5,5.

### ENSAIOS DE PUREZA

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 10 ml da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,0035% (35 ppm).

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 5,56 UE/ml.

### DOSEAMENTO

#### Citrato total

Proceder conforme descrito em Doseamento de citrato total na monografia de Solução anticoagulante citrato, fosfato e glicose.

#### Glicose

Determinar o poder rotatório da solução (V.2.8) em tubo de 200 mm, empregando luz de sódio no comprimento de onda de 589,3 nm, à

$$|\alpha|_D^{20} = +52,82^\circ$$

temperatura de 20 oC. Calcular a quantidade de glicose em 100 ml de solução, considerando , em relação à glicose anidra.

Sódio

Proceder conforme descrito em Doseamento de sódio na monografia de Solução anticoagulante citrato, fosfato e glicose.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes para dose única, de vidro tipo I ou tipo II, incolor e transparente, ou em recipientes plásticos apropriados, em conformidade com a legislação vigente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar a quantidade, em mililitros, da amostra necessária a cada 100 ml de sangue total, ou a quantidade, em mililitros, necessária a cada unidade de sangue total a ser coletado.

305

#### SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE CITRATO, FOSFATO E GLICOSE

Anticoagulantes citras phosphas dextrosus solutio

Solução anticoagulante de citrato, fosfato e glicose é solução estéril que contém ácido cítrico, citrato de sódio, fosfato de sódio monobásico e glicose em água para injetáveis. Cada 1 000 ml contém, no mínimo, 2,11 g e, no máximo, 2,33 g de fosfato de sódio monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O); no mínimo, 24,22 g e, no máximo, 26,78 g de glicose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O); no mínimo, 19,16 g e, no máximo, 21,18 g de citrato total, expresso como ácido cítrico anidro (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>); e, no mínimo, 6,21 g e, no máximo, 6,86 g de sódio (Na). Não contém agentes antimicrobianos. Pode ser preparada conforme descrito a seguir.

Ácido cítrico anidro.....	2,99 g
Citrato de sódio diidratado.....	26,3 g
Fosfato de sódio monobásico monoidratado.....	2,22 g
Glicose monoidratada.....	25,5 g
Água para injetáveis.....qsp	1 000 ml

Dissolver os componentes em água para injetáveis, completar o volume e homogeneizar. Filtrar até obter solução límpida. Envasar imediatamente em recipientes adequados e esterilizar. Se necessário, o ácido cítrico anidro pode ser substituído por 3,27 g de ácido cítrico monoidratado; o citrato de sódio diidratado pode ser substituído por 23,06 g de citrato de sódio anidro; o fosfato de sódio monobásico monoidratado pode ser substituído por 1,93 g de fosfato de sódio monobásico anidro; e a glicose monoidratada pode ser substituída por 23,2 g de glicose anidra.

#### IDENTIFICAÇÃO

- A. Proceder conforme descrito nos testes de Identificação da monografia de Glicose.
- B. Responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1).
- C. A amostra concentrada à metade de seu volume responde às reações do íon citrato (V.3.1.1).
- D. A amostra concentrada à metade de seu volume responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 5,0 a 6,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 10 ml da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,0035% (35 ppm).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 5,56 UE/ml.

## DOSEAMENTO

### Citrato total

Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Preparar as soluções padrão e amostra e a curva de calibração conforme descrito a seguir.

Solução amostra: transferir 10 ml da amostra para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 5 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão estoque: dissolver em água quantidade exatamente pesada de ácido cítrico, previamente dessecado a 90 °C, por 3 horas, e diluir adequadamente de modo a obter solução de ácido cítrico anidro a 1,0 mg/ml.

Curva de calibração: transferir alíquotas de 8, 9, 10, 11 e 12 ml da solução padrão estoque, respectivamente, para balões volumétricos de 100 ml. Completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: transferir, separadamente, 1 ml da solução amostra e das soluções da curva de calibração para tubos de ensaio. Preparar branco em paralelo, utilizando 1 ml de água. Adicionar a cada tubo 1,3 ml de piridina, agitar suavemente, 5,7 ml de anidrido acético e agitar. Imediatamente após, transferir os tubos para banho-maria, à 31,0 ± 1,0 °C, por 33 ± 1 minutos, até desenvolvimento de cor. Medir a absorvância da solução amostra e das soluções da curva de calibração em 425 nm (V.2.14-3), utilizando o branco para ajuste do zero. As leituras devem ser realizadas exatamente no tempo estabelecido. Calcular a quantidade de citrato total na amostra a partir dos resultados obtidos na curva de calibração. Expressar o resultado em termos de ácido cítrico anidro, em g/l.

### Fosfato total

Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Preparar as soluções padrão e amostra conforme descrito a seguir.

Solução de ácido 1,2,4-aminonaftolsulfônico: dissolver 0,5 g de ácido 1,2,4-aminonaftolsulfônico em aproximadamente 150 ml de metabissulfito de sódio a 15% (p/V), aquecendo, se necessário. Adicionar 5 ml de sulfito de sódio a 20% (p/V), misturar e completar o volume para 200 ml com metabissulfito de sódio a 15% (p/V).

Solução amostra: diluir 5 ml da amostra em água para 100 ml.

Solução padrão: transferir, exatamente, cerca de 0,44 g de fosfato de potássio monobásico em água para obter 1 000 ml e homogeneizar. Transferir alíquota de 25 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água, de modo a obter solução em concentração aproximada de 0,11 mg/ml.

Procedimento: transferir, separadamente, 5 ml da solução padrão, 5 ml da solução amostra e 5 ml de água (branco) para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar a cada balão 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 M e agitar. Adicionar 2 ml de molibdato de amônio a 2,5% (p/V) e agitar. Adicionar 1 ml de solução de ácido 1,2,4-aminonaftolsulfônico, completar o volume com água e homogeneizar. Deixar em repouso por 10 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C e, imediatamente após medir as absorvâncias das soluções padrão e amostra em 660 nm (V.2.14-3) utilizando branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fosfato total na amostra a partir das leituras obtidas. Expressar o resultado em termos de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, em g/l.

### Glicose

Tarar funil de vidro sinterizado, de porosidade média, contendo esferas de vidro no seu interior. Transferir 50 ml de tartarato cúprico alcalino SR, recentemente preparado, para bquer de 400 ml. Adicionar as esferas de vidro, 45 ml de água e 5 ml da amostrar. Aquecer em

placa de aquecimento à temperatura que permita a mistura ferver após 3,5 a 4,0 minutos de aquecimento. Deixar em ebulição por exatamente 2 minutos e filtrar, através do funil de vidro sinterizado, tendo o cuidado de transferir todas as esferas de vidro para o funil. Lavar o precipitado com água quente e 10 ml de etanol. Secar o funil e seu conteúdo a 110 °C até peso constante. Realizar ensaio em branco, nas mesmas condições, e proceder as correções necessárias. Cada mg do resíduo equivale a 0,496 mg de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O.

#### Sódio

Solução diluente de lítio: transferir 1,04 g de nitrato de lítio para balão volumétrico de 1 000 ml. Adicionar um surfactante não-iônico adequado, completar o volume com água e homogeneizar. Esta solução contém 15 mEq de lítio por litro.

Solução amostra: transferir 25 ml da amostra para balão volumétrico de 50 ml. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 50 µl desta solução para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com solução diluente de lítio e homogeneizar.

Solução padrão: transferir 8,18 g de cloreto de sódio previamente dessecado a 105 °C, por duas horas, para balão volumétrico de 1 000 ml. Completar o volume com água e homogeneizar. Esta solução contém 140 mEq de sódio por litro. Transferir 50 µl desta solução para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com solução diluente de lítio e homogeneizar.

Procedimento: utilizando fotômetro de chama, fazer o ajuste do zero com a solução diluente de lítio e realizar as leituras de emissão de chama para as soluções padrão e amostra no comprimento de onda de emissão máxima de 589 nm, ou utilizar filtro adequado para sódio. Calcular a quantidade de sódio (Na) na amostra, em g/l, a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de dose única, constituídos por vidro Tipo I ou Tipo II, incolor e transparente, ou em recipientes plásticos, conforme legislação vigente.

#### ROTULAGEM

O rótulo deve indicar a quantidade, em mililitros, da amostra necessária para cada 100 ml de sangue total, ou a quantidade, em mililitros, necessária para cada unidade de sangue total a ser coletada.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Tartarato cúprico alcalino SR (solução de Fehling)

Solução A: dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico, cuidadosamente selecionados, sem traços de eflorescência ou umidade aderente, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e herméticos.

Solução B: dissolver 173 g de tartarato de sódio e potássio cristalizado e 50 g de hidróxido de sódio em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e resistentes a álcalis.

Preparação - Misturar volumes iguais das soluções A e B no momento do uso.

306

### SOLUÇÃO ANTICOAGULANTE HEPARINA

#### Anticoagulantes heparinum solutio

Solução anticoagulante de heparina é uma solução estéril que contém heparina sódica e solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da potência declarada, expressa em termos de UI de heparina. Contém, no mínimo, 0,85% e, no máximo, 0,95% de cloreto de sódio (NaCl). Pode conter agentes tamponantes. Não contém agentes antimicrobianos. Pode ser preparada conforme descrito a seguir.

Heparina sódica.....	75 000 UI
Solução de cloreto de sódio a 0,9 % (p/V).....qsp	1 000 ml

Dissolver a heparina em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) em água para injetáveis. Completar o volume para 1 000 ml com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Envasar em recipientes adequados e esterilizar.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 5,0 e 7,5.

#### TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 2,5 UE/ml.

#### DOSEAMENTO

Heparina

Proceder conforme descrito em Ensaio biológico de heparina (V.5.2.6), utilizando o Método A, ou, alternativamente, o Método B.

Cloreto de sódio

Transferir 10 ml da amostra para erlenmeyer, adicionar 2 ml de cromato de potássio SI e titular com nitrato de prata 0,1 M SV até viragem de amarelo para vermelho. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M equivale a 5,844 mg de NaCl.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes para dose única, de vidro Tipo I ou Tipo II, incolor e transparente, ou em recipientes plásticos apropriados, em conformidade com a legislação vigente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar a quantidade, em mililitros, de solução necessária a cada 100 ml de sangue total, expresso em termos de UI de heparina.

307

#### SORO ANTIBOTRÓPICO-LAQUÉTICO-CROTÁLICO

Immunoserum bothropicum-laqueticum-crotalicum

O soro antibotrópico-laquético-crotálico 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*. Cumpre 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. A Determinação da potência pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpre as Características descritas na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os Ensaio físico-químicos descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os Testes de segurança biológica descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Fração botrópica

Determinar a potência conforme descrito na monografia de Soro antibotrópico.

Fração crotálica

Determinar a potência conforme descrito na monografia de Soro anticrotálico.

Fração laquéica

Determinar a potência conforme descrito na monografia de Soro antibotrópico-laquéico.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

308

#### SORO ANTILONÔMICO PARA USO HUMANO

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*. Cumpra as especificações e controles prescritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano. Contém, em cada mililitro, imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 3,5 mg de veneno de referência de *L. obliqua*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de Identificação na monografia de Soros hiperimunes para uso humano, utilizando como antígeno veneno do extrato das cerdas de *L. o. walker*.

B. A Determinação da potência pode ser utilizada.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumpra as Características descritas na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os Ensaio físico-químicos descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os Testes de segurança biológica descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger os animais suscetíveis contra a incoagulabilidade sangüínea 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% (DI50).

Determinação da DI50 de veneno: efetuar diluições do veneno 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 2 horas após a inoculação e coletar, com o auxílio de pipeta Pasteur, aproximadamente, 300 µl de sangue por punção do plexo retroorbital. Transferir para tubo de ensaio e determinar o tempo de coagulação por observação visual. O tempo máximo de coagulação é de 2 minutos. As amostras de sangue que não formam coágulo no intervalo de tempo estipulado são consideradas como incoaguláveis. Registrar o número de animais com ausência de coagulação sangüínea e o total de animais sangrados. Calcular a DI50 utilizando métodos estatísticos comprovados (Probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitos). A faixa de resposta (porcentagem de incoaguláveis) deve estar compreendida entre 10% e 90%, 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 de 1:1 a 1:5, de maneira que o volume final após a mistura com a dose desafio de 3 DI50 do veneno de *L. obliqua* seja idêntico em todos os tubos de ensaio. Homogeneizar e incubar a mistura a 37 °C por 30 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 2 horas após a inoculação e, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, coletar aproximadamente 300 µl de sangue por punção do complexo retroorbital. 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 2 minutos são consideradas como coaguláveis. Registrar o número de animais onde ocorre coagulação sangüínea e o total de animais sangrados. Calcular a Dose Efetiva 50% (DE50) em microlitros, utilizando métodos estatísticos comprovados (Probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitos). A faixa de resposta (porcentagem de coaguláveis) deve estar compreendida entre 10% e 90%, 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 potência, em miligramas por mililitro, segundo a expressão:

$$\text{Potência (mg/ml)} = \frac{T_v - 1}{DE_{50}} \times DI_{50} \text{ do veneno}$$

em que

T<sub>v</sub> = número de DI50 utilizada por camundongo na dose teste de veneno.

O título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizados por ml da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

309

#### SORO ANTILOXOSCÉLICO

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*. Cumpra as especificações e controles prescritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano. Cada mililitro contém imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 15 DMN de veneno de referência de *L. intermedia*.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de Identificação na monografia de Soros hiperimunes para uso humano, utilizando como antígeno veneno de *L. intermedia*.

B. A Determinação da potência pode ser utilizada.

## CARACTERÍSTICAS

Cumpra as Características descritas na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os Ensaio físico-químicos descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os Testes de segurança biológica descritos na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 µg 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 µg 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 referência, utilizando um fator de diluição constante, não superior a 1,5. Reconstituir e diluir o veneno 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 da solução do veneno 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 ml do soro.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de Soros hiperimunes para uso humano.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

310

## SULFATO DE BÁRIO

Barii sulfas

BaSO <sub>4</sub>	233,39	06392.01-6
-------------------	--------	------------

Sulfato de bário

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 100,5% de BaSO<sub>4</sub>.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó fino, denso, inodoro, ou cristais polimórficos.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em ácido sulfúrico concentrado à quente e praticamente insolúvel em ácidos diluídos.

## 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 (V.3.1.1).

B. Lavar o resíduo obtido no teste A de Identificação com água. Dissolver com ácido acético 5 M. Responde as reações do íon bário (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 3,5 a 10,0. Determinar em suspensão aquosa da amostra a 10% (p/p).

Metais pesados (V.3.2.3 - Métodos de reação com tioacetamida - Método I). Ferver 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 e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. Preparar a solução padrão utilizando a solução padrão 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 pela solução de referência contendo 5 µg de sulfeto em 100 ml de ácido clorídrico 0,5 M e tratada 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 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 secar, em banho-maria, e adicionar 2 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 secar, em banho-maria. Secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. No máximo 0,3% (15 mg).

Sais de bário solúveis. Adicionar ao resíduo obtido em Substâncias solúveis em ácido 10 ml de água. 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 pela solução de referência 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 porções no béquer. Lavar o interior do cadinho com 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 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 uréia. Cobrir o béquer com vidro de relógio e aquecer a, aproximadamente, 85 °C por, no mínimo, 16 horas. Filtrar a 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 a massa de BaSO<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Auxiliar de diagnóstico (contraste radiológico).

311

## SULFATO DE COBRE ANIDRO

Cupri sulfas anhydricus

CuSO <sub>4</sub>	159,60	06388.01-9
-------------------	--------	------------

Sulfato cúprico

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de CuSO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco-acinzentado a branco-esverdeado, ou cristais azuis. Muito higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon cobre (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 1,6 g da amostra em água e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida.

Ferro. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13 - Método I). Dissolver 0,32 g da amostra em 10 ml de água, adicionar 2,5 ml de ácido nítrico e completar o volume para 25 ml com água. Preparar as soluções de referência usando solução padrão de ferro (20 ppm de Fe), adicionando 2,5 ml de ácido nítrico e completando o volume para 25 ml com água. Medir a absorbância em 248,3 nm usando lâmpada de cátodo-oco como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,015% (150 ppm).

Chumbo. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13 - Método I). Dissolver 1,6 g da amostra em 10 ml de água, adicionar 2,5 ml de ácido nítrico e completar o volume para 25 ml com água. Preparar as soluções de referência usando solução padrão de chumbo (100 ppm de Pb), adicionando 2,5 ml de ácido nítrico e completando o volume para 25 ml com água. Medir a absorbância em 217,0 nm usando lâmpada de cátodo-oco como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,008% (80 ppm).

Substâncias não precipitáveis por sulfeto de hidrogênio. Dissolver 2 g da amostra em 100 ml de água e adicionar 1 ml de ácido clorídrico 3 M. Passar sulfeto de hidrogênio através da solução até que todo o cobre seja precipitado. Filtrar a mistura, evaporar 50 ml do filtrado até a secagem e incinerar. O peso do resíduo não deve exceder a 6 mg (0,3%).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 250 °C, até peso constante. No máximo 1,0%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

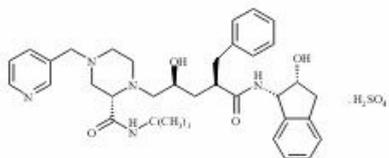
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

312

#### SULFATO DE INDINAVIR

Indinavirum sulfas



C36H47N5O4.H2SO4	711,88	03774.02-3
------------------	--------	------------

Sulfato de [1(1S,2R),5(S)]-2,3,5-trideoxi-N-(2,3-diidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-5-[2-[[[(1,1-dimetiletil)-amino]carbonil]-4-(3-piridinilmetil)-1-piperazinil]-2-(fenilmetil)-D-eritro-pentonamida

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C36H47N5O4.H2SO4 e, no mínimo, 13,2% e, no máximo, 14,4% de sulfato, em relação à substância anidra e livre de etanol.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó amorfo, branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em metanol, muito pouco solúvel em acetonitrila e hexano.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 150 °C a 154 °C, com decomposição.

Poder rotatório específico (V.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 (V.2.14-4) 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 padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,0044% (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 padrão.

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. Preparar solução da amostra a 0,5% (p/V). A solução resultante responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Conteúdo de etanol. Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.2.17.5.). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polietilenoglicol, com espessura do filme de 0,25  $\mu$ m; 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 e completar o volume com dimetilsulfóxido. Homogeneizar. Transferir 5 ml da solução resultante para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com dimetilsulfóxido. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 1  $\mu$ l das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de etanol, em mg, na amostra utilizando a fórmula:  $100C(ra/rp)$ , sendo C a concentração, em mg/ml, de etanol na solução padrão e ra e rp são as respostas dos picos referentes ao etanol obtidos nos cromatogramas das soluções amostra e padrão, respectivamente. Entre 5,0% e 8,0%.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.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  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1,0 ml/minuto.

Tampão fosfato: dissolver 0,54 g de fosfato de potássio monobásico e 2,79 g de fosfato de potássio dibásico em 2 000 ml de água.

Diluyente: mistura de tampão fosfato e acetonitrila (50:50).

Fase móvel: utilizar o seguinte gradiente de solvente:

Tempo (minutos)	Tampão fosfato	Acetonitrila
0	80	20
0 - 40	80 - 30	20 - 70
40 - 45	30	70

Solução teste: transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml, dissolver em 70 ml de diluyente. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução padrão: preparar solução de sulfato de indinavir padrão a 0,5 mg/ml em diluyente.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ l da solução padrão. A eficiência da coluna não deve ser menor que 4 000 pratos teóricos/metro. O fator de capacidade para o pico relativo ao indinavir está compreendido entre 3 e 6. O fator de cauda não é superior a 2.

Procedimento: injetar 20  $\mu$ l da solução teste, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a porcentagem de cada impureza na amostra a partir da fórmula:  $100(ri/rt)$ , sendo ri a área do pico de cada impureza e rt a soma das áreas de todos os picos. Não mais que 0,1% de cada impureza individual. Não mais que 0,5% de impurezas totais.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com tioacetamida - Método I). No máximo 0,001% (10 ppm).

Água (V.2.20.1). No máximo 1,5%.

Cinzas sulfatadas (V.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 líquida de alta eficiência (V.2.17.4.), utilizando cromatógrafo provido de detector de 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 1,0 ml/minuto.

Tampão fosfato de dibutilamonio: dissolver 3 g de ácido fosfórico e 1,7 ml de dibutilamina em 900 ml de água. Ajustar o pH para 6,5 ± 0,05 com hidróxido de sódio M.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato de dibutilamonio e acetonitrila (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 ultra-som por 15 minutos. Completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar.

Solução padrão: preparar solução de sulfato de indinavir padrão 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 deve ser menor que 4 000 pratos teóricos/metro. 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 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de C<sub>36</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente hermético, protegido da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-retroviral.

---

## XII.3. SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

### Nitrato de chumbo 0,1 M SV

Preparação - Transferir, exatamente, cerca de 8,28 g de nitrato de chumbo para balão volumétrico de 250 ml, diluir em água e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Padronização - Transferir, exatamente, 5 ml de nitrato de chumbo 0,1 M, para erlenmeyer de 125 ml, adicionar 50 ml de água e, sob agitação magnética, acrescentar 5 gotas de alaranjado de xilenol a 0,1% (p/V) em água e 5 g de metenamina, até coloração violeta. Titular com edetato dissódico 0,05 M SV até coloração amarela. Cada ml de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 16,560 mg de Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

## SULFATO DE INDINAVIR CÁPSULAS

Contém sulfato de indinavir equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de indinavir (C36H47N5O4).

### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de indinavir para béquer, dissolver em 10 ml de etanol e filtrar. Lavar o recipiente com 5 ml do mesmo solvente, evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60° C por 3 horas, responde ao teste A de Identificação da monografia de Sulfato de indinavir.

B. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 22 mg de indinavir para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 30 ml de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em ultra-som por 15 minutos. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 ml da solução resultante para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,0044% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra, exibe máximos em 210 nm e 260 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

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. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de indinavir para balão volumétrico de 5 ml e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml

Aparelhagem: cestas, 100 rpm

Tempo: 30 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 260 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de indinavir (C36H47N5O4) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de sulfato de indinavir padrão na concentração de 0,0044% (p/V) em indinavir (C36H47N5O4), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de indinavir (C36H47N5O4) se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando 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 1,0 ml/minuto.

Tampão citrato pH 5,0: dissolver 3,7 g de citrato de sódio e 1,6 g de ácido cítrico anidro em 1 000 ml de água. Ajustar o pH para 5,0 com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio 2 M.

Fase móvel: mistura de acetoneitrila e tampão citrato pH 5,0 (40:60).

Solução teste: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir, exatamente, o equivalente a 30 mg de indinavir para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml de fase móvel, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o

mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução padrão: transferir, exatamente, o equivalente a 30 mg de indinavir padrão para balão volumétrico de 100 ml, dissolver em 70 ml de fase móvel e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µl da solução padrão. O fator de capacidade para o pico principal não deve ser inferior a 2. O fator de cauda não é superior a 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar 50 µl da solução teste, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no cromatograma da solução teste, utilizando a fórmula:  $100 (r_i/rt)$  em que  $r_i$  é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo ao indinavir, e  $rt$  é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o pico relativo ao indinavir. Não considerar os picos relativos aos solventes. No máximo 1,5% de impureza com tempo de retenção relativo de 1,7 quando comparado com o tempo de retenção do indinavir. No máximo 0,1% de qualquer outra impureza individual. No máximo 2,5% de impurezas totais.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Doseamento de sulfato de indinavir da monografia de Sulfato de indinavir. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir, exatamente, o equivalente a 50 mg de indinavir para balão volumétrico de 100 ml, acrescentar 70 ml de fase móvel, deixar em ultra-som por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de indinavir (C36H47N5O4) nas cápsulas 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.

313

#### SULFATO DE MAGNÉSIO HEPTAIDRATADO

Magnesii sulfas heptahydricum

MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	246,47	06396.02-0
--------------------------------------	--------	------------

Sulfato de magnésio heptaidratado

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de MgSO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 5 g da amostra em água e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida e incolor.

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 SV ou hidróxido de sódio 0,01 M SV são suficientes para mudar a cor do indicador.

Arsênio (V.3.2.5 - Método espectrofotométrico - Método I). Determinar em 15 ml da solução obtida em Aspecto da solução. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para arsênio. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 1,2 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,03% (300 ppm).

Ferro (V.3.2.4 - Método I) Determinar em 5 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  $\text{Fe}$ ). No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método I). Dissolver 2 g da amostra em 25 ml de água. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação. Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra e transferir para cadinho previamente calcinado, esfriado em dessecador e tarado. Aquecer 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 Titulação complexométrica de magnésio (V.3.4.4-2) utilizando 0,45 g da amostra. Cada ml de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 12,036 mg de  $\text{MgSO}_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

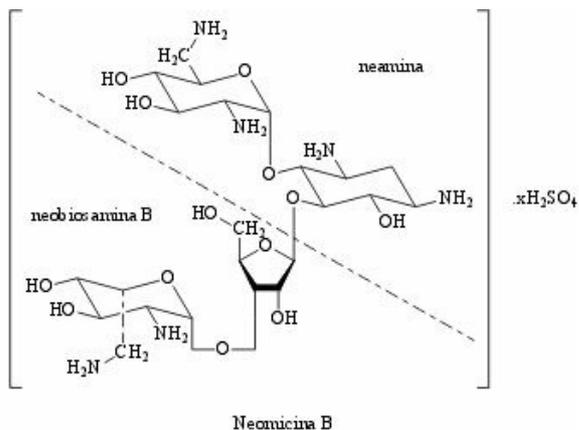
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

04880.03-0

#### SULFATO DE NEOMICINA

Neomycini sulfas



C23H46N6O13.xH2SO4	614,64 (base)	04880.03-0
--------------------	---------------	------------

Neomicina sulfato é uma mistura de sulfatos produzidos por *Streptomyces fradiae*, sendo o 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, 600 µg/mg de neomicina, em relação à base dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou 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 (V.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 (V.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 cada 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 padrão em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar quente. Nebulizar a placa com ninidrina a 1% (p/V) em butanol e aquecer a 105 °C por 2 minutos. A mancha principal obtida com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2).

B. Solução da amostra a 5% (p/V) em água responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, hidróxido de amônio e metanol (10:20:30), 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 padrão em água.

Solução (3): misturar 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 estanoso e ninidrina acética e aquecer a 110 °C por 15 minutos. Nebulizar novamente com a mesma solução e aquecer a 110 °C por 15 minutos. Qualquer mancha correspondente à neamina obtida no cromatograma com a solução (1) não é mais intensa que aquela obtida com a solução (2). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a solução (3) apresentar duas manchas principais bem definidas.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel, 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 padrão 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 padrão em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos e nebulizar com ninidrina etanólica 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 (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 a 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 com amônia. Adicionar 10 ml de cloreto de bário 0,1 M 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. 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 (V.2.9). Determinar em 0,1 g da amostra, em estufa a vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 8%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 1%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membrana

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 1,30 UE por miligrama de neomicina.

#### DETERMINAÇÃO DE POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

Microrganismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para padronização do inóculo e meio 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 concentrações de 0,5 µg/ml, 1 µg/ml e 2 µg/ml, utilizando solução 2 como diluente.

Solução padrão: pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de neomicina padrão 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 solução 2 como diluente.

Procedimento: adicionar 20 ml de meio 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 (V.5.2.17.1). Calcular a quantidade em µg de neomicina na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando o rótulo indicar que a substância é estéril, deve cumprir os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando o rótulo indicar que a substância deve ser esterilizada durante o processo de preparação de formas farmacêuticas parenterais, deve cumprir o teste de Endotoxinas bacterianas. Quando a substância for destinada à preparação de formas farmacêuticas não-parenterais estéreis, o teste de Endotoxinas bacterianas não é requerido.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

#### XII.1. INDICADORES

Púrpura de ftaleína

Fórmula molecular - C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>.xH<sub>2</sub>O

Descrição - Pó branco-amarelado a acastanhado, praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol. Pode ser comercializado na forma de sal sódico.

Ensaio de sensibilidade - Dissolver 10 mg de púrpura de ftaleína em 1 ml de amônia e completar com 100 ml de água. A 5 ml da solução, acrescentar 95 ml de água, 4 ml de amônia, 50 ml de etanol e 0,1 ml de cloreto de bário 0,1 M. Desenvolve-se coloração violeta-azulada. Acrescentar 0,15 ml de edetato dissódico 0,1 M. A solução torna-se incolor.

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Solução de cloreto estano e ninidrina

Preparação - Dissolver 0,2 g de ninidrina em 4 ml de água quente. Adicionar 5 ml de cloreto estano a 0,16% (p/V) e deixar em repouso por 30 minutos. Filtrar e estocar entre 2 °C a 8 °C. Antes de usar, diluir 2,5 ml dessa solução com 5 ml de água e 45 ml de 2-propanol.

Ninidrina etanólica SR

Preparação - Dissolver 1,0 g de ninidrina em 50 ml de etanol e adicionar 10 ml de ácido acético glacial.

314.1

## SULFATO DE NEOMICINA E BACITRACINA ZÍNCICA POMADA

Contém o equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade declarada de neomicina e bacitracina.

### IDENTIFICAÇÃO

Sulfato de neomicina

Proceder conforme descrito no teste A de Identificação da monografia de Sulfato de neomicina. Preparar a solução (1) como descrito a seguir.

Solução (1): misturar quantidade de pomada equivalente a 70 mg de neomicina com 100 ml de clorofórmio. Adicionar 5 ml de água. Após a separação das fases, filtrar a fase aquosa e usar o filtrado como solução teste. Se ocorrer emulsificação da fase aquosa, esperar decantar e utilizar o sobrenadante límpido.

Bacitracina zínica

Dissolver 5 g de amostra, equivalente a 1250 UI de bacitracina zínica, em 25 ml de éter etílico e extrair com 4 porções de 12,5 ml de ácido clorídrico 0,01 M. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 300 nm, da solução amostra previamente preparada, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução de bacitracina zínica padrão preparada em ácido clorídrico 0,01 M.

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1 - Método direto). Utilizar 20 ml de mistura de tolueno e metanol (7:3) como solvente. No máximo 0,5%.

### DETERMINAÇÃO DE POTÊNCIA

Neomicina

Proceder conforme descrito em Determinação de potência na monografia de Sulfato de neomicina. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar, exatamente, o equivalente a 20 mg de neomicina e transferir para funil de separação com auxílio de 50 ml de éter etílico. Agitar e extrair com quatro porções de 22 ml de tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2). Transferir os extratos aquosos para balão volumétrico de 100 ml, 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 solução 2 como diluente.

#### Bacitracina

Proceder conforme descrito em Determinação de potência na monografia de Bacitracina zínica. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar, exatamente, o equivalente a 2 500 UI de bacitracina e transferir para funil de separação com auxílio de 50 ml de éter etílico. Agitar e extrair com quatro porções de 22 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Transferir os extratos aquosos para balão volumétrico de 100 ml, 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 tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1) como diluente. (Adicionar quantidade suficiente de ácido clorídrico 0,01 M na solução padrão para que a concentração de ácido seja equivalente nas diluições finais das soluções padrão e amostra).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

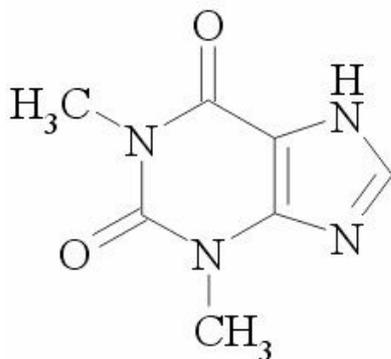
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

315

#### TEOFILINA

Theophyllinum



C7H8N4O2	180,17	06598.01-3
----------	--------	------------

3,7-Diidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo 101,0% de C7H8N4O2, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e em éter etílico, pouco solúvel em clorofórmio. Solúvel em soluções de hidróxidos de metais alcalinos, em amônia e em ácidos minerais diluídos.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 teofilina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver cerca de 10 mg da amostra em 10 ml de água e adicionar 0,5 ml de acetato de mercúrio (II) a 5% (p/V). Após alguns minutos produz-se precipitado branco cristalino.

C. Aquecer em banho-maria, durante 3 minutos, 10 mg da amostra com 1,0 ml de hidróxido de potássio a 36% (p/V). Adicionar 1 ml de ácido sulfanílico diazotado SR. Desenvolve-se, lentamente, coloração vermelha.

D. Responde à reação de xantinas (V.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. A solução a 0,7% (p/V) em água é límpida e incolor.

Acidez. A 50 ml da solução obtida em Aspecto da solução adicionar 0,1 ml de vermelho de metila SI. Desenvolve-se coloração vermelha. Não mais que 1 ml de hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para a viragem para amarelo.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizar sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de amônia, acetona, clorofórmio e butanol (10:30:30:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 20 µl de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,2 g da amostra em 10 ml de mistura de metanol e clorofórmio (4:6).

Solução (2): diluir 0,5 ml da solução (1) para 100 ml com mistura de metanol e clorofórmio (4:6).

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%).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método de reação com íon sulfeto - Método II). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 2 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação. Dissolver, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra em 100 ml de água destilada, aquecendo se necessário. Adicionar 20 ml de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV em presença de 1 ml de azul de bromotimol SI. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,017 mg de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 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 da fase móvel de 1 ml/minuto.

Solução tampão: transferir 1,36 g de acetato de sódio triidratado para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar cerca de 100 ml de água, agitar dissolução. Adicionar 5 ml de ácido acético glacial, completar o volume com água e homogeneizar.

Fase móvel: transferir 70 ml de acetonitrila para balão volumétrico de 1 000 ml, completar o volume com solução tampão e homogeneizar.

Solução padrão interno: transferir 50 mg de teobromina padrão, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 ml. Dissolver em 10 ml de hidróxido de amônio 6 M, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Solução amostra: transferir 0,1 g de teofilina, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 50 ml de fase móvel, agitar mecanicamente até completa dissolução e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 10 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 20 ml de solução padrão interno, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de teofilina padrão em fase móvel e diluir adequadamente, com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1 mg/ml. Transferir 10 ml desta solução para balão volumétrico de 100 ml, adicionar 20 ml de solução

padrão interno, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

A resolução entre os picos de teofilina e teobromina não deve ser menor que 2,0. O fator de cauda para o pico da teofilina não deve ser maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à teofilina e à teobromina. Calcular o teor de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com a relação teofilina/teobromina, nas soluções padrão e amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Broncodilatador.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Ácido sulfanílico diazotado SR

Preparação - Dissolver, cuidadosamente, 0,2 g de ácido sulfanílico em 20 ml de ácido clorídrico M, resfriar em banho de gelo e adicionar, gota a gota, com agitação contínua, 2,2 ml de solução de nitrato de sódio a 4% (p/V). Deixar em banho de gelo por 10 minutos e adicionar 1 ml de solução de ácido sulfâmico a 5% (p/V).

315.1

### TEOFILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de teofilina (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Prosseguir conforme descrito no teste A de Identificação da monografia de Teofilina comprimidos a partir de "Triturar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de teofilina...".

B. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo obtido no teste A 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 de teofilina padrão, preparado de maneira idêntica.

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 do peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6) Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 268 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de teofilina padrão na concentração de 0,01% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> se dissolvem em 60 minutos.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia Líquida de alta eficiência (V.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 da fase móvel de 2 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de água, metanol e ácido acético glacial (64:35:1).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de teofilina para balão volumétrico de 250 ml, adicionar 150 ml de metanol e agitar até dissolução. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de teofilina padrão em metanol, e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,4 mg/ml.

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<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 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.

315.2

#### TEOFILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 106,0% da quantidade declarada de teofilina (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Triturar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de teofilina com porções de 10 ml e 5 ml de hexano. Descartar o hexano. Triturar o resíduo com duas porções de 10 ml de mistura de hidróxido de amônio 6 M e água (1:1), filtrando cada vez e reservando os filtrados. Evaporar os filtrados combinados até aproximadamente 5 ml, neutralizar, se necessário, com ácido acético 6 M, usando papel de tornassol, e então resfriar a 15 °C, com agitação. Recolher o precipitado, lavar com água fria, e secar a 105 °C por 2 horas. O resíduo obtido apresenta faixa de fusão entre 270 °C e 274 °C.

B. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo obtido no teste A 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 de teofilina padrão, preparado de maneira idêntica.

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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 272 nm (V.2.14-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de teofilina padrão na concentração de 0,01% (p/V), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

A. Por Titulação. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,2 g da amostra e dissolver em 100 ml de água. Adicionar 20 ml de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV em presença de 1 ml de azul de bromotimol SI. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,017 mg de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

B. Por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B de Doseamento da monografia de Teofilina. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir 10 comprimidos para balão volumétrico de 500 ml e adicionar 50 ml de água. Após desintegração dos comprimidos, adicionar 50 ml de hidróxido de amônio 6 M. Agitar mecanicamente, completar o volume com água, homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros 20 ml do filtrado. Transferir volume, exatamente medido, deste concentrado, equivalente a 10 mg de teofilina, para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 20 ml de solução padrão interno, completar o volume com fase móvel e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à teofilina e à teobromina. Calcular a quantidade de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a relação teofilina/teobromina, nas soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

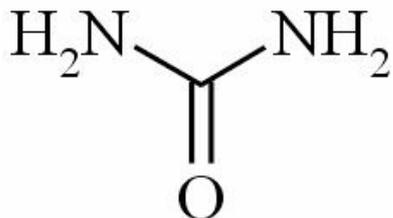
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

316

## URÉIA

Ureum



CH <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	60,06	07095.01-5
----------------------------------	-------	------------

#### Carbamida

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

Caracteres físicos. Pó branco, cristalino, ou cristais incolores, levemente higroscópicos. Praticamente inodoro, mas pode gradualmente desenvolver odor de amônia após longo período de armazenamento.

Solubilidade. Muito solúvel em água, solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

#### Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 132 °C a 135 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 uréia padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Aquecer cerca de 0,5 g de amostra em um tubo-teste até liquefação e opalescência. Desprende-se odor de amônia. Resfriar e 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 de amostra em 1 ml de água e adicionar 1 ml de ácido nítrico SR. Produz-se precipitado branco cristalino de nitrato de uréia.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Amônia (V.3.2.6). Dissolver 10 g da amostra em 50 ml de água. Utilizar 0,1 ml da solução e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para amônia. No máximo 0,05% (500 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 5 g de amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,007% (70 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 2 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. Utilizar 0,4 ml de ácido sulfúrico 0,005 M padrão. No máximo 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método I). Determinar em 2 g da amostra. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

Resíduo insolúvel em etanol. Dissolver 5 g da amostra em 50 ml de etanol levemente aquecido. Caso algum resíduo insolúvel seja

observado, filtrar a solução em papel-filtro tarado. Lavar o resíduo e o papel-filtro com 20 ml de etanol e secar a 105 °C por 1 hora. O peso do resíduo obtido não é maior que 2 mg (0,04%).

#### DOSEAMENTO

Transferir exatamente 0,5 g da amostra para balão volumétrico de 200 ml, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Com uma alíquota de 2 ml da solução, prosseguir conforme descrito em Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (V.3.4.2.2 - Método II), a partir de "Juntar 1 g de sulfato de potássio". Cada ml de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 0,300 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

Diurético (agente osmótico); hidratante e queratolítico (tópico).

317

#### VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA RUBÉOLA E SARAMPO

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. Proceder conforme descrito na monografia de Vacinas para uso humano.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 log10 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 o método estimativo de Spearman & Karber.

A potência de cada vírus é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID50 (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<sub>10</sub> CCID50 para cada tipo de vírus; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID50 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, 103,7 CCID50/dose para a cepa Biken Cam 70 e 103,0 CCID50/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 CCID50.

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à Determinação da potência. 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<sub>10</sub> CCID50/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 da determinação da potência. 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.

318

#### VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA VARICELA

*Vaccinum varicellae vivum*

A vacina contra a varicela 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 Determinação da potência.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de Vacinas para uso humano. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de Vacinas para uso humano.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

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 4 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<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 é de, no mínimo, 2 x 10<sup>3,0</sup> 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.

## TEXTOS QUE SUBSTITUEM OS PUBLICADOS, ANTERIORMENTE, NA PARTE I

### CONTEÚDO

#### I PREFÁCIO

#### II HISTÓRICO

#### III COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

#### IV GENERALIDADES

#### V MÉTODOS DE ANÁLISE

##### V.1 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS APLICADOS A MEDICAMENTOS

###### V.1.1 Determinação de peso em formas farmacêuticas

###### V.1.2 Determinação de volume em formas farmacêuticas

###### V.1.3 Determinação de resistência mecânica em comprimidos

###### V.1.3.1 Dureza

###### V.1.3.2 Friabilidade

###### V.1.4 Teste de desintegração

V.1.4.1 Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas

V.1.4.2 Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos

vaginais

V.1.5 Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas

V.1.6 Uniformidade de doses unitárias

V.1.7 Contaminação por partículas

## V.2 MÉTODOS FÍSICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

V.2.1 Determinação da massa

V.2.2 Determinação da temperatura e faixa de fusão

V.2.3 Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação

V.2.4 Determinação da temperatura de congelamento

V.2.5 Determinação da densidade de massa e densidade relativa

V.2.6 Determinação do índice de refração

V.2.7 Determinação da viscosidade

V.2.8 Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico

V.2.9 Determinação da perda por dessecação

V.2.10 Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo de incineração)

V.2.11 Determinação da granulometria de pós

V.2.12 Cor de líquidos

V.2.13 Espectrofotometria de absorção atômica

V.2.14 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho

V.2.15 Espectrofotometria de fluorescência

V.2.16 Turbidimetria e nefelometria

V.2.17 Cromatografia

V.2.17.1 Cromatografia em camada delgada

V.2.17.2 Cromatografia em papel

V.2.17.3 Cromatografia em coluna

V.2.17.4 cromatografia líquida de alta pressão

V.2.17.5 Cromatografia a gás

V.2.17.6 Material para cromatografia

V.2.18 Polarografia

V.2.19 Determinação do pH

V.2.20 Determinação de água

V.2.20.1 Método volumétrico

V.2.20.2 Método da destilação azeotrópica

V.2.20.3 Método gravimétrico

V.2.21 Análise de solubilidade por fases

V.2.22 Eletroforese

V.2.23 Espectrofotometria de emissão atômica

V.2.24 Condutividade

### V.3 MÉTODOS QUÍMICOS

V.3.1 Reações de identificação

V.3.1.1 Íons, grupos e funções

- Acetato

- Acetila

- Alcalóide

- Alumínio, íon

- Amina aromática primária

- Amônia e amina alifática volátil

- Amônio, íon

- Antimônio III, íon

- Arsênio

- Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio

- Bário, íon

- Benzoato

- Bicarbonato

- Bismuto, íon

- Bissulfito

- Borato

- Brometo

- Cálcio, íon
- Carbonato
- Chumbo, íon
- Cianeto
- Citrato
- Clorato
- Cloreto
- Cobre II, íon
- Éster
- Ferro
- Férrico, íon
- Ferroso, íon
- Fosfato (ou ortofosfato)
- Hipofosfito
- Iodeto
- Lactato
- Lítio, íon
- Magnésio, íon
- Mercúrio
- Mercúrio II, íon
- Mercúrio III, íon
- Nitrato
- Nitrito
- Oxalato
- Permanganato
- Peróxido
- Potássio, íon
- Prata, íon
- Salicilato
- Sódio, íon

- Succinato

- Sulfato

- Sulfito

- Tartarato

- Tiocianeto

- Tiosulfato

- Xantina

- Zinco, íon

V.3.1.2 Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada

V.3.1.3 Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada

V.3.1.4 Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada

delgada

V.3.1.5 Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada

V.3.1.6 Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada

V.3.2 Ensaio-limite para impurezas inorgânicas

V.3.2.1 Ensaio-limite para cloretos

V.3.2.2 Ensaio-limite para sulfatos

V.3.2.3 Ensaio-limite para metais pesados

V.3.2.4 Ensaio-limite para ferro

V.3.2.5 Ensaio-limite para arsênio

V.3.2.6 Ensaio-limite para amônia

V.3.2.7 Ensaio-limite para cálcio

V.3.2.8 Ensaio-limite para magnésio

V.3.2.9 Ensaio-limite para magnésio e metais pesados alcalino-terrosos

V.3.2.10 Ensaio-limite para alumínio

V.3.2.11 Ensaio-limite para fosfatos

V.3.2.12 Ensaio-limite para chumbo

V.3.3 Determinações em gorduras e óleos

V.3.3.1 Determinação da densidade relativa

V.3.3.2 Determinação da temperatura de fusão

V.3.3.3 Determinação da temperatura de solidificação

V.3.3.4 Determinação do índice de refração

V.3.3.5 Determinação do poder rotatório

V.3.3.6 Determinação de água e sedimentos

V.3.3.7 Determinação do índice de acidez

V.3.3.8 Determinação do índice de saponificação

V.3.3.9 Determinação do índice de ésteres

V.3.3.10 Determinação do índice de iodo

V.3.3.11 Determinação do índice de peróxidos

V.3.3.12 Determinação do índice de hidroxila

V.3.3.13 Determinação do índice de acetila

V.3.3.14 Determinação de matéria insaponificável

V.3.4 Ensaaios

V.3.4.1 Titulações por diazotação

V.3.4.2 Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl

V.3.4.2.1 Macrodeterminação (Método I)

V.3.4.2.2 Semi-microdeterminação (Método II)

V.3.4.3 Método de combustão em frasco de oxigênio

V.3.4.4 Titulações complexométricas

- Alumínio

- Bismuto

- Cálcio

- Chumbo

- Magnésio

- Zinco

V.3.4.5 Titulações em meio não-aquoso

- Titulação de substâncias de caráter básico

- Titulação de sais de ácidos halogenados

- Titulação de substâncias de caráter ácido

V.3.4.6 Determinação de metoxila

V.3.4.7 Determinação do dióxido de enxofre

V.3.4.8 Determinação do álcool

V.3.4.8.1 Método por destilação

V.3.4.8.2 Método por cromatografia a gás

V.3.4.9 Análise de aminoácidos

#### V.4 MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA

V.4.1 Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos

V.4.1.1 Amostragem qualitativa

V.4.1.2 Preparação do material para análise microscópica

V.4.2 Métodos de análise de drogas vegetais

V.4.2.1 Amostragem

V.4.2.2 Determinação de matéria estranha

V.4.2.3 Determinação de água em drogas vegetais

V.4.2.4 Determinação de cinzas totais

V.4.2.5 Determinação de cinzas insolúveis em ácido

V.4.2.6 Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais

V.4.2.7 Determinação de óleos fixos

V.4.2.8 Determinação de cineol

V.4.2.9 Determinação do índice de espuma

V.4.2.10 Determinação de substâncias extraíveis por álcool (extrato alcoólico)

V.4.2.11 Determinação do índice de amargor

V.4.2.12 Determinação da atividade hemolítica

V.4.2.13 Determinação do índice de intumescência

V.4.3 Métodos de análise de extratos vegetais

V.4.3.1 Determinação de metanol e 2-propanol

#### V.5 MÉTODOS BIOLÓGICOS

V.5.1 Testes de segurança biológica

V.5.1.1 Esterilidade

V.5.1.2 Pirogênios

V.5.1.3 Toxicidade

V.5.1.4 Substâncias vasodepressoras

V.5.1.5 Histamina

V.5.1.6 Contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o Teste de esterilidade

V.5.1.7 Método geral para pesquisa e identificação de patógenos

V.5.1.7.1 Enriquecimento não-seletivo

- Substâncias solúveis na água
- Substâncias oleosas miscíveis em água
- Substâncias solúveis em miristato de isopropila
- Gelatina
- Substâncias insolúveis ou parcialmente solúveis na água

V.5.1.7.2 Fase seletiva e métodos de confirmação

- Pseudomonas aeruginosa
- Staphylococcus aureus
- Salmonella sp.
- Escherichia coli

V.5.1.7.3 Descrição dos meios de cultura e reagentes

V.5.1.7.4 Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura

V.5.1.7.5 Capacidade seletiva e nutritiva dos meios de cultura e validação do teste para pesquisa e identificação de patógenos

V.5.1.8 Substâncias pressoras

V.5.1.9 Endotoxinas bacterianas

V.5.2 Ensaio

V.5.2.1 Ensaio biológico de oxitocina

Método A: hipotensão arterial em frango

Método B: contração do útero de rata in vitro

V.5.2.2 Ensaio biológico de corticotrofina

Método A: subcutâneo

Método B: intravenoso

V.5.2.3 Ensaio biológico de insulina

Método A: convulsão em camundongos

Método B: glicose sanguínea em coelhos

Método C: glicose sanguínea em camundongos

V.5.2.4 Duração do efeito da insulina

V.5.2.5 Ensaio biológico de glucagon

V.5.2.6 Ensaio biológico de heparina

V.5.2.6.1 Ensaio Biológico de heparina pelo método da tempo inibição da coagulação do plasma ovino (ICPO)

V.5.2.6.2 Ensaio Biológico de heparina pelo método do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)

V.5.2.7 Ensaio biológico de sulfato de protamina

V.5.2.8 Ensaio biológico de gonadotrofina sérica

V.5.2.9 Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica

V.5.2.10 Ensaio biológico de gonadorelina

V.5.2.11 Ensaio biológico de menotrofina

V.5.2.12 Ensaio biológico de digital

V.5.2.13 Ensaio biológico de vasopressina

V.5.2.14 Ensaio biológico de lipressina

V.5.2.15 Ensaio biológico de felipressina

V.5.2.16 Ensaio biológico de somatotrofina

- Método A: aumento do peso corporal

- Método B: método da tibia

V.5.2.17 Ensaio microbiológico de antibióticos

V.5.2.17.1 Ensaio microbiológico por difusão em ágar

V.5.2.17.2 Ensaio microbiológico por turbidimetria

## V.6 MÉTODOS FÍSICOS APLICADOS A MATERIAIS CIRÚRGICOS E HOSPITALARES

V.6.1 Resistência à tração

V.6.2 Diâmetro de suturas

V.6.3 Teste para suturas encastoadas

V.6.4 Determinação de absorção

V.6.5 Comprimento da fibra

## VI PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS APLICÁVEIS AOS ENSAIOS BIOLÓGICOS

VI.1 GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

VI.2 FUNDAMENTOS

### VI.3 VALORES ABERRANTES

### VI.4 ENSAIOS DIRETOS

### VI.5 ENSAIOS INDIRETOS QUANTITATIVOS

#### VI.5.1 Tipo de delineamento

#### VI.5.2 Análise de variância

#### VI.5.3 Testes de validade

#### VI.5.4 Estimativa da potência e limites de confiança

### VI.6 MÉDIAS MÓVEIS

### VI.7 ENSAIOS INDIRETOS "TUDO OU NADA"

### VI.8 COMBINAÇÃO DE ESTIMATIVAS DE POTÊNCIA

#### VI.8.1 Potência média ponderada e limites de confiança

### VI.9 TABELAS ESTATÍSTICAS

### VI.10 EXEMPLOS DE ENSAIOS ESTATÍSTICOS

#### VI.10.1 Exemplo de ensaio direto

#### VI.10.2 Exemplo de ensaios indiretos quantitativos

#### VI.10.3 Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada"

#### VI.10.4 Exemplo de combinação de estimativas de potência

## VII RADIOFÁRMACOS

## VIII PRODUÇÃO DE DISCOS E METODOLOGIA PARA TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBACTERIANOS

### VIII.1 PRODUÇÃO DE DISCOS

### VIII.2 CONTROLE DE DISCOS

## IX RECIPIENTES E MATERIAIS EMPREGADOS NA SUA FABRICAÇÃO

### IX.1 MATERIAIS EMPREGADOS NA FABRICAÇÃO DE RECIPIENTES

#### IX.1.1 Material plástico

- Métodos gerais de análise de materiais plásticos

- Limpidez e grau de opalescência de soluções

- Ensaio por combustão em atmosfera de oxigênio

#### IX.1.1.1 Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC)

#### IX.1.1.2 Poliolefinas

- IX.1.1.2.1 Polietileno de baixa densidade

IX.1.1.2.2 Polietileno de alta densidade

IX.1.1.2.3 Polipropileno

IX.1.1.2.4 Poliestireno

IX.1.1.2.5 Poliestireno opaco

IX.2 RECIPIENTES

IX.2.1 Recipiente de vidro

IX.2.2 Recipiente de material plástico

IX.2.2.1 Recipiente de material plástico para soluções injetáveis aquosas

IX.2.2.1.1 Recipiente à base de cloreto de polivinila

IX.2.2.2 Recipiente de material plástico para sangue e produtos do sangue

IX.2.2.2.1 Recipiente à base de cloreto de polivinila para sangue e produtos do sangue, Contendo ou não solução anticoagulante

X MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

X.1 MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO

X.1.1 Métodos físicos

X.1.1.1 Esterilização por calor

X.1.1.2 Esterilização por radiação

X.1.1.3 Esterilização por filtração

X.1.2 Método químico

X.1.2.1 Esterilização pelo óxido de etileno

X.2 INDICADORES BIOLÓGICOS

XI SUBSTÂNCIAS CORANTES

XII REAGENTES

XII.1 INDICADORES

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

XII.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

XII.4 TAMPÕES

XIII ANEXOS

XIII.1 METODOLOGIA PARA O TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBACTERIANOS (ANTIBIOGRAMA)

XIII.2 ANIMAIS DE LABORATÓRIO

XIII.2.1 Condições sanitárias

XIII.2.2 Ambiente

XIII.2.3 Nutrição

XIII.2.4 Genética

XIII.2.5 Ética

XIII.3 NOMES, SÍMBOLOS E MASSAS ATÔMICAS

XIII.4 UNIDADES DO SISTEMA INTERNACIONAL (SI) USADAS NA FARMACOPÉIA E EQUIVALÊNCIA COM OUTRAS UNIDADES

XIII.5 MICRORGANISMOS EMPREGADOS EM TESTES E ENSAIOS

V.5.2.3 ENSAIO BIOLÓGICO DE INSULINA

Determina-se a potência da amostra de insulina comparando seu efeito hipoglicemiante com aquele produzido pela preparação padrão de insulina por método de ensaio adequado.

Preparação padrão

Empregar padrão internacional vigente de insulina para avaliação biológica. Pode ser utilizada outra preparação adequada, cuja potência tenha sido determinada em relação ao padrão internacional.

Solução padrão

Pesar, exatamente, quantidade adequada do padrão internacional e dissolver em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) acidificada com ácido clorídrico até pH 2,5, de modo a obter solução com concentração conhecida de 20 UI/ml. Recomenda-se adicionar conservante para evitar o crescimento de microrganismos. Conservar a solução entre 2 °C e 8 °C, evitando o congelamento. Utilizar esta solução durante, no máximo, seis meses após sua preparação.

MÉTODOS PROPOSTOS

MÉTODO A: CONVULSÃO EM CAMUNDONGOS

Diluição do padrão

Diluir a solução padrão em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) acidificada com ácido clorídrico até pH 2,5, de modo a obter duas soluções diluídas contendo, respectivamente, por exemplo, 30 mUI (miliunidades) (padrão diluído I) e 60 mUI de insulina por mililitro (padrão diluído II), dependendo da sensibilidade dos animais.

Diluição da amostra

Dissolver a amostra em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) acidificada com ácido clorídrico até pH 2,5, de modo a obter duas soluções com concentração presumida de, respectivamente, por exemplo, 30 mUI (amostra diluída I) e 60 mUI de insulina por mililitro (amostra diluída II), dependendo da sensibilidade dos animais.

Animais

Selecionar, no mínimo, noventa e seis camundongos saudáveis, do mesmo sexo, mantidos em dieta uniforme e adequada, e deixá-los em jejum, mas com acesso à água, entre duas e 24 horas antes do ensaio. Para cada ensaio, a faixa de diferença de peso entre os animais não deve exceder a 5 g.

Procedimento

Distribuir os camundongos, ao acaso, em quatro grupos iguais de 24 animais cada um, identificando cada lote para a administração, respectivamente, das soluções padrão diluído I, padrão diluído II, amostra diluída I e amostra diluída II. Injetar cada dose, subcutaneamente, utilizando o mesmo volume, usualmente 0,25 ml; nunca exceder, porém, a 0,5 ml para cada camundongo. Alocar os animais em recipientes transparentes, no interior de um incubador de ar com a parte frontal também transparente, ajustado à temperatura uniforme entre 29 °C e 35 °C e umidade relativa de 40% a 60%. Pode ser usada uma série de pequenas caixas submersas até três quartas

partes de sua altura em banho-maria com temperatura adequadamente ajustada e que possibilite a ventilação necessária das mesmas. Planejar o ensaio de modo que os recipientes dos quatro lotes sejam distribuídos uniformemente no incubador ou no banho-maria. Observar os camundongos durante uma hora e meia após a injeção e registrar o número de animais que entram em convulsão ou morrem. Para recuperar os animais, injetar 0,5 ml de glicose a 15% (p/V), subcutaneamente.

A partir dos resultados obtidos, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.7.

#### MÉTODO B: GLICOSE SANGÜÍNEA EM COELHOS

##### Diluição do padrão

Diluir volume adequado da solução padrão de modo a obter duas soluções contendo, respectivamente, por exemplo, 1,0 UI (padrão diluído I) e 2,0 UI de insulina por mililitro (padrão diluído II), dependendo da sensibilidade dos animais. Usar como solvente solução contendo cresol ou fenol 0,1% a 0,25% (p/V), glicerol 1,4% a 1,8% (p/V) e ácido clorídrico suficiente para produzir pH entre 2,5 e 3,5.

##### Diluição da amostra

Utilizando o mesmo solvente, preparar duas soluções da amostra de modo a obter, com base na potência presumida, respectivamente, por exemplo, 1,0 UI (amostra diluída I) e 2,0 UI de insulina por ml (amostra diluída II), dependendo da sensibilidade dos animais.

##### Dose a injetar

Com base em ensaio prévio, selecionar as doses a serem injetadas, cujo volume, usualmente, deve estar entre 0,30 ml e 0,50 ml. Para cada ensaio, esse volume deve ser constante tanto para as soluções do padrão quanto da amostra.

##### Animais

Selecionar, no mínimo, 24 coelhos saudáveis, pesando não menos que 1,8 kg cada um. Uma semana antes do ensaio, alocar os animais nas condições do laboratório, com livre acesso à água e com dieta uniforme.

##### Procedimento

Distribuir os coelhos, ao acaso, em quatro grupos iguais de no mínimo, seis coelhos cada um, destinando-os, respectivamente, para as doses do padrão e da amostra. Aproximadamente 20 horas antes do ensaio, deixar para cada coelho quantidade de alimento que deve ser consumida durante 6 horas. Antes de cada fase do ensaio, seguir o mesmo horário de alimentação. Durante o ensaio, retirar o alimento e a água até que seja coletada a última amostra de sangue. Injetar, subcutaneamente, a dose indicada para o respectivo grupo, conforme o planejamento a seguir.

Grupo	1ª injeção	2ª injeção
1	padrão diluído I	amostra diluída II
2	padrão diluído II	amostra diluída I
3	amostra diluída I	padrão diluído II
4	amostra diluída II	padrão diluído I

Observar que a segunda injeção deve ser feita preferencialmente no dia seguinte, porém nunca exceder a uma semana após a primeira injeção. Coletar amostra de sangue, através da veia marginal da orelha de cada coelho, uma hora e duas horas e meia após cada injeção. Determinar a concentração de glicose de cada amostra por método adequado, tal como o descrito no Método C.

A partir dos resultados, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.5.

#### MÉTODO C: GLICOSE SANGÜÍNEA EM CAMUNDONGOS

##### Diluições do padrão

Diluir volume adequado da solução padrão de modo a obter duas soluções contendo, respectivamente, por exemplo, 50 mUI (padrão diluído I) e 100 mUI de insulina por mililitro (padrão diluído II), dependendo da sensibilidade dos animais. Ajustar a concentração destas soluções conforme a sensibilidade da cepa de camundongos utilizada. Utilizar, como solvente, solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/V) acidificada com ácido clorídrico até pH 2,5 a 3,5.

## Diluições da amostra

Utilizando o mesmo solvente, preparar duas soluções da amostra de modo a obter, com base na potência presumida, respectivamente, por exemplo, 50 mUI (amostra diluída I) e 100 mUI de insulina por mililitro (amostra diluída II), dependendo da sensibilidade dos animais.

## Animais

Selecionar, no mínimo, 40 camundongos do mesmo sexo, pesando entre 20 g e 25 g. Para cada ensaio, a faixa de diferença de peso entre os animais não deve exceder a 2 g. Manter os animais à temperatura ambiente uniforme, com acesso à água e alimentação.

## Procedimento

Distribuir os camundongos, por sorteio, em quatro grupos iguais de, no mínimo, 10 animais cada um, identificando cada lote para a administração, respectivamente, das doses do padrão e da amostra. Injetar cada dose, subcutaneamente, utilizando 0,1 ml para cada 10 g de peso médio dos animais. Adotar o delineamento duplo cruzado, conforme o esquema a seguir.

Grupo	1ª injeção	2ª injeção
1	padrão diluído I	amostra diluída II
2	padrão diluído II	amostra diluída I
3	amostra diluída I	padrão diluído II
4	amostra diluída II	padrão diluído I

Exatamente quarenta minutos após cada injeção, coletar de 50 µl a 100 µl de sangue de cada animal, através da exploração do plexo venoso ocular com tubo capilar heparinizado. Nas mesmas condições, aplicar a segunda injeção pelo menos duas horas e meia após a primeira ou no dia seguinte. Centrifugar o sangue para separar o plasma e determinar o teor de glicose pelo método descrito a seguir.

Transferir 25 µl do plasma, recentemente separado, para tubo de ensaio. Adicionar 2,5 ml de reagente de cor, agitar e deixar à temperatura ambiente por 60 minutos. Determinar a absorvância em espectrofotômetro a 510 nm, utilizando como branco 25 µl de água e 2,5 ml de reagente de cor. Determinar o conteúdo de glicose utilizando curva-padrão com concentrações variando de 50 mg a 250 mg por mililitro.

A partir dos resultados obtidos, calcular a potência da amostra e os limites de confiança, utilizando método estatístico descrito na seção VI.5.

## REAGENTES

### Reagente de cor

Dissolver 0,1 g de aminofenazona em 250 ml de tampão fosfato pH 6,0. Adicionar 5 ml de solução de glicose-oxidase, 5 ml da solução de peroxidase e 0,33 g de ácido 4-hidroxibenzoico. Completar com tampão fosfato pH 6,0 a 300 ml.

### Solução padrão de glicose

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g de glicose anidra, adicionar 0,2 g de ácido benzoico e dissolver em água até perfazer 100 ml. Armazenar sob refrigeração.

### Solução de glicose-oxidase

A solução contém a enzima, obtida a partir de micélios de *Aspergillus niger*, que catalisa a oxidação aeróbica da glicose. Contém, no mínimo, 735 unidades/ml e, no máximo, 790 unidades/ml de atividade de glicose-oxidase e, no máximo, 15 unidades/ml de atividade de catalase. Pode conter tampões e estabilizantes. Unidade de atividade de glicose-oxidase é a quantidade capaz de absorver 10 mm<sup>3</sup> de oxigênio/minuto, atuando sobre o substrato glicose, a 30 °C, em pH 5,9, na presença de excesso de catalase. A solução é límpida de coloração marrom-amarelada, com densidade de 1,18 a 1,21. Deve ser armazenada em recipientes bem fechados, sob refrigeração. A estabilidade é de, no mínimo, seis meses.

### Solução de peroxidase

Preparado liofilizado obtido a partir da raiz de *Cochlearia armoracia* L. Catalisa reações de oxidação com o peróxido de hidrogênio. Pó de cor branca a parda, cuja solução a 0,025% (p/V) em tampão fosfato pH 6,0 apresenta absorvância de, no mínimo, 0,6 em 275 nm e em

403 nm. A solução para o teste contém 1,0 g de peroxidase em tampão fosfato pH 6,0 e apresenta, no mínimo, 820 UI/ml.

## TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS NA PARTE I

### V.1.7 CONTAMINAÇÃO POR PARTÍCULAS

#### Partículas sub-visíveis

A contaminação de injetáveis por partículas consiste da presença de materiais insolúveis, estranhos e móveis que não sejam bolhas de ar. As especificações exigidas para as preparações farmacêuticas encontram-se descritas nas específicas monografias.

#### Equipamento

Utilizar contador de partículas com funcionamento baseado no princípio de bloqueio de luz que permita a determinação do tamanho das partículas e seu número conforme suas dimensões.

#### Calibração

Calibrar o equipamento com o auxílio de partículas esféricas padrões de tamanho compreendido entre 10 a 25  $\mu\text{m}$ . Estas partículas padrões são dispersas em água livre de partículas. Evitar a agregação das partículas durante a dispersão.

#### Precauções

Realizar o teste em condições de contaminação limitada, preferencialmente, em capela de fluxo laminar.

Lavar a vidraria e o equipamento de filtração utilizado com exceção das membranas filtrantes com solução detergente morna e enxaguar com água até que todo o detergente seja removido. Imediatamente antes do uso, enxaguar o equipamento da parte superior para a inferior, interna e externamente com água livre de partículas .

Observar para não introduzir bolhas de ar na amostra a ser analisada, especialmente quando alíquotas de amostra estão sendo transferidas para o acessório de leitura.

Para verificar a adequabilidade do ambiente, da vidraria e da água utilizada, efetuar a contagem de partículas em cinco amostras de 5 ml de água livre de partículas, de acordo com o método descrito neste capítulo. Caso o número de partículas maiores do que 10  $\mu\text{m}$  exceder a 25, para o volume total de 25 ml, o ambiente não apresenta condições para realizar o teste.

#### Método

Misturar a amostra por meio de 25 inversões consecutivas lentas e suaves do recipiente. Eliminar as bolhas deixando a amostra em repouso por 2 minutos. Transferir quatro porções não menores que 5 ml, e determinar o número de partículas com tamanho igual ou maior que 10 e 25  $\mu\text{m}$ . Desconsiderar o resultado obtido com a primeira alíquota, e calcular o número médio de partículas para a amostra sob exame.

#### Avaliação

Empregar o teste A, teste B ou teste C, assim como, o número de amostras, conforme indicado na monografia específica, da forma farmacêutica.

#### Teste A

Soluções para injetáveis em recipientes com volume declarado maior que 100 ml.

A amostra cumpre o teste se o número médio de partículas, com tamanho iguais ou maiores que 10  $\mu\text{m}$ , presentes nas unidades testadas não exceda 25 partículas por ml e o número de partículas com tamanho iguais ou maiores que 25  $\mu\text{m}$  não exceda a 3 por ml.

#### Teste B

Soluções para injetáveis em recipientes com volume declarado igual ou menor que 100 ml.

A amostra cumpre o teste se o número médio de partículas, com tamanho iguais ou maiores que 10  $\mu\text{m}$ , presentes nas unidades testadas não exceda 6 000 partículas por recipiente e o número de partículas com tamanho iguais ou maiores que 25  $\mu\text{m}$  não exceda a 600

partículas por recipiente.

#### Teste C

Pós para injetáveis em recipientes com volume declarado igual ou menor que 100 ml.

A amostra reconstituída com água ou diluente apropriado livre de partículas cumpre o teste se o número médio de partículas, com tamanho iguais ou maiores que 10 µm, presentes nas unidades testadas não exceda 10 000 partículas por recipiente e o número de partículas com tamanho igual ou maiores que 25 µm não exceda a 1 000 partículas por recipiente.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Água livre de partículas. Água obtida por filtração em membrana de porosidade 0,22 µm.

### V.2.24 CONDUTIVIDADE DA ÁGUA

A condutividade elétrica da água é uma medida do fluxo de elétrons o qual é facilitado pela presença de íons. Moléculas de água dissociam-se em íons em função do pH e da temperatura, resultando em uma determinada condutividade. Alguns gases, em especial, o dióxido de carbono, dissolvem-se prontamente em água e interagem para formar íons que afetam de modo previsível a condutividade, assim como o pH. Estes íons e sua condutividade resultante podem ser considerados como intrínsecos a água.

O íon cloreto e o íon amônio são algumas das principais impurezas encontradas na água e, também, influenciam na sua condutividade. Estes íons externos podem ter impacto significativo na pureza química da água e comprometer a sua utilização em aplicações farmacêuticas.

As condutividades combinadas dos íons intrínsecos e dos íons externos variam em função do pH e são a base para as especificações da condutividade descritas na Tabela em anexo e empregadas quando realizada a etapa 3 do teste. Duas etapas preliminares são incluídas neste teste. Se as condições do teste e os limites de condutividade são atendidos em qualquer uma destas etapas preliminares (Etapas 1 e 2), a água satisfaz as exigências deste teste e não é necessária a aplicação da Etapa 3. Somente no caso da amostra não obedecer às exigências da Etapa 3, a água é julgada como não conforme com os requerimentos do teste de condutividade.

#### Instrumentação e parâmetros operacionais

A condutividade da água deve ser medida usando instrumentos calibrados. A constante de condutividade da célula é um fator usado como multiplicador para os valores da escala do condutímetro.

#### Calibração

Constante da célula: Seleccionar a constante da célula de acordo com a condutividade da solução a ser examinada. Geralmente células de condutividade apresentam constante de célula na ordem de 0,1 cm<sup>-1</sup>, 1 cm<sup>-1</sup> e 10 cm<sup>-1</sup>.

Para a calibração do condutímetro, utilizar as soluções de referência descritas a seguir:

Soluções de referência para condutividade: Pesar exatamente 0,7455 g de cloreto de potássio (seco a 105 °C durante 2 horas), dissolver utilizando água isenta de dióxido de carbono (cuja condutividade não exceda 2 µS cm<sup>-1</sup>) e completar a 1000 ml (0,01 M - Solução A). Esta solução apresenta condutividade de acordo com a Tabela 1. Transferir 50 ml da Solução A, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 100 ml e completar com água isenta de dióxido de carbono (0,005 M - Solução B). Transferir 10 ml da Solução A, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 100 ml e completar com água isenta de dióxido de carbono (0,001 M - Solução C). Transferir 5 ml da Solução A, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 100 ml e completar com água isenta de dióxido de carbono (0,0005 M - Solução D). Transferir 5 ml da Solução A, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 500 ml e completar com água isenta de dióxido de carbono (0,0001 M - Solução E).

Não utilizar compensação de temperatura, manter as soluções de referência na temperatura de 25 °C durante a leitura.

Tabela 1 - Condutividade das soluções de cloreto de potássio (25 °C).

Solução	Concentração	Condutividade
---------	--------------	---------------

	M (mol/l)	( $\mu\text{S cm}^{-1}$ )
A	0,01	1412
B	0,005	717,5
C	0,001	146,9
D	0,0005	73,9
E	0,0001	14,9

A maioria dos equipamentos permite a calibração utilizando somente uma solução de referência, neste caso utilizar a solução de referência de menor condutividade para a calibração. Porém, medir a condutividade dos demais padrões e observar a concordância entre a leitura do condutímetro e o valor nominal de cada solução de referência.

#### PROCEDIMENTO

O procedimento descrito abaixo é estabelecido para medidas de água purificada e água para injetáveis. Alternativamente, sua Etapa 1 pode ser realizada (com modificações apropriadas de acordo com o item 1 da Etapa 1) usando-se instrumentação do tipo "em linha" que tenha sido calibrado apropriadamente, cujas constantes de célula tenham sido exatamente determinadas, e cujas funções de compensação de temperatura tenham sido desabilitadas. A adequabilidade de tais instrumentos "em linha" para testes de controle de qualidade é também dependente da localização no sistema de água. Evidentemente, o posicionamento do instrumento precisa refletir a qualidade da água usada.

#### Etapa 1

1. Determinar a temperatura e a condutividade da água sem compensação automática da temperatura. A determinação deve ser realizada em recipiente apropriado ou como determinação "em linha".
2. Encontrar, com emprego da Tabela 2, o valor de temperatura a qual não é maior que a temperatura medida, ou seja, a temperatura menor mais próxima. O valor de condutividade correspondente a esta temperatura é o limite. (Não interpolar).
3. Se o valor de condutividade medido não é maior que o valor correspondente na Tabela 2, a água obedece às exigências do teste para condutividade. Porém, se o valor é maior que o valor tabelado, proceder a determinação de acordo com a Etapa 2.

Tabela 2. Valores limites para condutividade de acordo com a temperatura. (somente para valores de condutividade sem compensação de temperatura)

Temperatura	Condutividade ( $\mu\text{S/cm}$ )
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9

## Etapa 2

4. Transferir quantidade suficiente de água (100 ml ou mais) para recipiente apropriado e agitar a amostra. Ajustar a temperatura, se necessário, a  $25 \pm 1$  °C e agitar a amostra vigorosamente observando periodicamente a leitura do condutivímetro. Quando a mudança na condutividade (devido à absorção de dióxido de carbono atmosférico) é menor que  $0,1 \mu\text{S/cm}$  por 5 minutos, anotar a condutividade.

5. Se a condutividade não é maior que  $2,1 \mu\text{S/cm}$ , a água obedece às exigências para o teste de condutividade. Se a condutividade é maior que  $2,1 \mu\text{S/cm}$ , proceder conforme Etapa 3.

## Etapa 3

6. Realizar este teste no intervalo de 5 minutos desde o item 5, mantendo a temperatura da amostra a  $25 \pm 1$  °C. Adicionar solução saturada de cloreto de potássio (0,3 ml para 100 ml de amostra) para a mesma amostra de água e determinar o pH com precisão de 0,1 unidades, de acordo com Determinação de pH (V.2.19). Consultando a Tabela 3 determinar o valor limite para condutividade de acordo com o pH obtido no item 6. Se a condutividade medida no item 4 não é maior que o valor tabelado, a água atende o teste para condutividade. Se a condutividade medida é maior que o valor tabelado ou o pH esta fora da faixa de 5 a 7, a água não atende o teste para condutividade.

Tabela 3 . Valores limites de condutividade de acordo com o pH.

(somente para amostras mantidas em atmosfera e temperatura equilibradas).

pH	Condutividade ( $\mu\text{S/cm}$ )
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

$\mu\text{S/cm}$  (microSiemens por centímetro) =  $\mu\text{mho/cm}$  = recíproco de megaohm-cm

## V.3.2.12 ENSAIO-LIMITE PARA CHUMBO

A determinação de chumbo em produtos farmacêuticos pode ser realizada por dois métodos. Para a determinação do conteúdo de metais pesados, geralmente expresso em chumbo equivalente, é adotado o ensaio-limite (V.3.2.3). Para a determinação do chumbo extraível por ditizona, adota-se o presente teste.

Selecionar todos os reagentes para o teste de modo a conter o mínimo de chumbo possível. Armazenar todas as soluções de reagentes em

recipientes de vidro de borossilicato. Enxaguar toda a vidraria com solução aquecida de ácido nítrico a 50% (V/V) e, em seguida, com água.

#### Reagentes especiais

Solução de cianeto-amônio - Dissolver 2 g de cianeto de potássio em 15 ml de hidróxido de amônio e diluir com água a 100 ml.

Solução de citrato de amônio - Dissolver 40 g de ácido cítrico em 90 ml de água. Acrescentar 2 ou 3 gotas de vermelho de fenol a 0,1% (p/V) em etanol. Adicionar, cuidadosamente, hidróxido de amônio até que a solução adquira coloração avermelhada. Remover qualquer chumbo presente pela extração com porções de 20 ml de solução extratora de ditizona, até que a coloração verde-alaranjada na solução de ditizona seja mantida.

Solução padrão de chumbo diluída - Diluir volume exatamente medido de solução padrão de chumbo a 10 µg/ml (V.3.2.3 - Método I) com 9 volumes de ácido nítrico a 1% (V/V), para obter solução contendo 1 µg de chumbo por mililitro.

Solução extratora de ditizona - Dissolver 30 mg de ditizona em 1 000 ml de clorofórmio e acrescentar 5 ml de etanol. Armazenar a solução em refrigerador. Antes do uso, agitar um volume adequado da solução extratora de ditizona com metade de seu volume de ácido nítrico a 1% (V/V), descartando a fase ácida.

Solução de cloridrato de hidroxilamina - Dissolver 20 g de cloridrato de hidroxilamina em água para obter, aproximadamente, 65 ml. Transferir para funil de separação. Acrescentar 5 gotas de azul de timol a 0,1% (p/V) em etanol e adicionar hidróxido de amônio até que a solução adquira cor amarela. Adicionar 10 ml de solução aquosa de dietilditiocarbamato de sódio a 4% (p/V), agitar, e deixar em repouso por 5 minutos. Extrair esta solução com sucessivas porções de 10 ml a 15 ml de clorofórmio, até que uma porção de 5 ml do extrato de clorofórmio não adquira coloração amarela quando agitada com sulfato cúprico a 12,5% (p/V). Adicionar ácido clorídrico 3 M até coloração rosa (se necessário, adicionar 1 ou 2 gotas de azul de timol a 0,1% (p/V) em etanol) e diluir, em seguida, com água a 100 ml.

Solução de cianeto de potássio - Dissolver 50 g de cianeto de potássio em água suficiente para 100 ml. Remover o chumbo desta solução pela extração com porções sucessivas de solução extratora de ditizona, como descrito anteriormente. Extrair qualquer ditizona remanescente na solução de cianeto, agitando com clorofórmio. Finalmente, diluir a solução de cianeto com água suficiente para que cada 100 ml contenha 10 g de cianeto de potássio.

Solução padrão de ditizona - Dissolver 10 mg de ditizona em 1 000 ml de clorofórmio. Acondicionar a solução em frasco isento de chumbo, munido de tampa de vidro, adequadamente embalado para proteger da luz. Armazenar em refrigerador.

#### MÉTODO

Preparação amostra - Na ausência de especificação na monografia, preparar a solução amostra como segue.

Nota - Se a amostra reagir muito rapidamente e começar a fumejar com 5 ml de ácido sulfúrico, antes de aquecer, utilizar 10 ml de ácido sulfúrico diluído a 50% (V/V) a frio e acrescentar algumas gotas de peróxido de hidrogênio antes de aquecer. Observar precauções de segurança neste procedimento, pois algumas substâncias podem reagir com violência explosiva, quando tratadas com peróxido de hidrogênio.

Transferir 1 g da amostra para frasco adequado, acrescentar 5 ml de ácido sulfúrico, algumas pérolas de vidro e aquecer em placa de aquecimento, em capela, até começar a fumejar. Podem ser utilizados outros meios de aquecimento adequados. Se necessário, adicionar excesso de ácido sulfúrico para umedecer completamente a amostra, não ultrapassando um total de 10 ml. Acrescentar, gota a gota, e com precaução, peróxido de hidrogênio a 30% (p/p), permitindo que a reação ocorra, aquecendo entre as adições. Adicionar as primeiras gotas aos poucos e muito lentamente, misturando cuidadosamente para prevenir reação rápida e interrompendo o aquecimento se ocorrer excessiva formação de espuma. Agitar a solução no frasco, para permitir a reação da amostra aderida nas paredes (acrescentar peróxido de hidrogênio sempre que a mistura se tornar marrom ou escurecer). Continuar a digestão até que vapores de trióxido de enxofre sejam desprendidos abundantemente, que a reação seja completa e a solução se torne incolor. Esfriar, cautelosamente, acrescentar 10 ml de água, evaporar novamente até que o trióxido de enxofre se desprenda por completo e esfriar. Repetir este procedimento com outros 10 ml de água, para remover qualquer traço de peróxido de hidrogênio. Cuidadosamente, diluir com 10 ml de água e esfriar.

Técnica - Transferir a preparação amostra para um funil de separação, com o auxílio de 10 ml de água, ou o volume de solução amostra preparada como indicado na monografia. A menos que já venha descrito na monografia individual, acrescentar 6 ml de solução de citrato de amônio e 2 ml de solução cloridrato de hidroxilamina (para a determinação de chumbo em sais de ferro, usar 10 ml de solução de citrato de amônio). Adicionar 2 gotas de vermelho de fenol a 0,1% (p/V) em etanol, alcalinizar pela adição de hidróxido de amônio até coloração vermelha e homogeneizar. Esfriar a solução, se necessário, e acrescentar 2 ml de solução de cianeto de potássio. Extrair imediatamente com porções de 5 ml de solução extratora de ditizona e recolher cada extrato para outro funil de separação, até que a solução de ditizona mantenha sua cor verde. Agitar as soluções de ditizona combinadas durante 30 segundos com 20 ml de ácido nítrico diluído a 1% (V/V) e

descartar a fase clorofórmica. Adicionar à solução ácida 5 ml de solução padrão de ditizona e 4 ml de solução de cianeto-amônia, e agitar durante 30 segundos. A camada clorofórmica não apresenta cor violeta mais intensa que a da preparação controle realizada nas mesmas condições, com um volume de solução padrão de chumbo diluída, equivalente à quantidade permitida de chumbo na amostra.

TEXTOS QUE SUBSTITUEM OS PUBLICADOS, ANTERIORMENTE, NA PARTE II

173.1

#### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>.

#### 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 (V.2.14-4) 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 em espectro de ácido acetilsalicílico padrão.

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 a solução. Desenvolve-se coloração violeta intensa.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 (V.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 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 até concentração adequada. Medir imediatamente as absorvâncias das soluções em 265 nm (V.2.14-3), utilizando a solução tampão para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ácido acetilsalicílico padrão 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. O volume de etanol não pode exceder 1% do volume total da solução padrão.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 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 padrão de ácido salicílico 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 nítrico SR às soluções padrão e amostra. A cor violeta produzida pela 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<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Sulfato férrico amoniacal nítrico SR

Preparação - Dissolver 0,2 g de sulfato férrico amoniacal em 50 ml de água, adicionar 5 ml de ácido nítrico e diluir a 100 ml com água.

### XII.4. TAMPÕES

Tampão acetato 0,05 M - pH 4,5

Preparação - Transferir 2,99 g de acetato de sódio triidratado e 1,66 ml de ácido acético glacial para balão volumétrico de 1 000 ml. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

83.1

### BENZILPENICILINA POTÁSSICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina potássica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina potássica e citrato de sódio como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não-superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não-superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina potássica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia Benzilpenicilina potássica.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia Benzilpenicilina potássica.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em Dessecação de substâncias antibióticas (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina, livre de pirogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 EU/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina potássica, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método iodométrico. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir amostra reconstituída e padrão, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina potássica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira 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 solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P=potência da amostra (U/frasco-ampola);

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);

S=concentração do padrão (U/ml);

F=fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 oC.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

84.1

BENZILPENICILINA PROCAÍNA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina procaína estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina procaína com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão, contendo ou não conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina procaína empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia Benzilpenicilina procaína.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia Benzilpenicilina procaína.

#### CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina procaína, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método iodométrico. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina procaína, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. 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 solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P=potência da amostra (U/frasco-ampola);

V<sub>ba</sub>=volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va=volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp=volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp=volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S=concentração do padrão (U/ml);

F=fator de diluição da amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 oC.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

180.1

#### 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 (V.2.14-3) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em Doseamento, exhibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de acetato de etila e hidróxido de amônia 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): pulverizar os comprimidos, pesar 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 padrão 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 (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 70 ml de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e deixar em ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir, sucessivamente, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M, até a concentração de 0,0006% (p/V). Prosseguir conforme descrito em Doseamento a partir de "Preparar solução padrão na mesma concentração...".

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado, 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, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm (V.2.14-3), utilizando fluido gástrico simulado, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,00033 % (p/V) preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O se dissolvem em 20 minutos.

#### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Proceder o doseamento ao abrigo da luz direta. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, equivalente a 30 mg de bromazepam para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 70 ml de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e deixar em ultra-som por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M, até obter solução na concentração de 0,0006% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm (V.2.14-3), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Ácido sulfúrico metanólico 0,1 M

Preparação - Transferir 11,04 g de ácido sulfúrico para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com metanol.

Informações adicionais - Preparar 24 horas antes do uso.

### Fluido gástrico simulado

Preparação - Dissolver 2 g de cloreto de sódio e 3,2 g de pepsina purificada em 7 ml de ácido clorídrico. Completar o volume para 1 000 ml com água. O pH da solução deve estar em torno de 1,2.

### Pepsina purificada

Descrição - Derivada da mucosa estomacal do porco, com atividade de 800 a 2 500 unidades/mg de proteína.

182

## CARQUEJA

Baccharis trimerae herbae

Baccharis trimera (Less.) DC. - ASTERACEAE

A droga vegetal consiste de caules alados, dessecados e fragmentados contendo, no mínimo, 0,5% de flavonóides totais expressos em quercetina e, no mínimo, 0,3% de óleo essencial. O óleo essencial é constituído de, no mínimo, 9% de carquejol e 45% de acetato de carquejila.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

Molina trimera Less. e Baccharis genistelloides var. trimera (Less.) Baker

## SINONÍMIA VULGAR

Carqueja-amarga; carqueja-amargosa.

## CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As partes aéreas apresentam sabor amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Ramos cilíndricos, triaxilados, 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, monospérmico; 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 engrossadas, que envolvem 3 canais secretores de diferentes tamanhos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie. 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 (V.2.17-1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno, acetato de etila e metanol (75:25:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, de 10 µl da solução (1) e de 3 µl da solução (2), recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): turbolisar 10 g da droga seca moída com 100 ml de mistura de etanol e água (50:50), em recipiente fechado, por 20 minutos. A temperatura não deverá ultrapassar 40 °C. Filtrar o extrato para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com o mesmo solvente. Evaporar 10 ml dessa solução à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 1 ml de metanol.

Solução (2): dissolver 1 mg de 3-O-metilquercetina 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 com a solução (1), com Rf de aproximadamente 0,30, 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 etanol e polietilenoglicol 400 a 5% (p/V) em etanol. A mancha correspondente a 3-O-metilquercetina apresenta coloração alaranjada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Água (V.4.2.3). No máximo 8%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 8%.

#### DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE AMARGOR (IA)

Proceder à verificação a partir da solução referência de brucina. Lavar a boca com água potável e em seguida, com 10 ml da solução mais diluída (1:9 000 000), fazendo bochecho durante 10 segundos, lavando-se a boca em seguida com água potável. Decorridos 10 minutos, proceder da mesma forma que o anterior, até encontrar uma solução de sabor duvidosamente amargo e a seguinte de sabor distintamente amargo. Desta última solução, separar mais duas soluções, reduzindo-se as concentrações cada vez em 10% da anterior, localizando-se assim o limiar da sensação de amargor a limites mais ou menos reduzidos. Passados 10 minutos do ensaio com a solução de referência da brucina, testar as soluções de decocto como descrito acima. O cálculo do IA é feito, segundo a fórmula:

$$IA = \frac{DA}{DP} \times 100\ 000$$

Em que

IA = índice de amargor;

DA = maior diluição da amostra que produziu sensação de amargor distinto;

DP = diluição do padrão de brucina no qual foi distinta a sensação de amargor.

Preparação das diluições por digestão: pesar 5 g da droga vegetal rasurada e colocar em erlenmeyer. Adicionar 100 ml de água destilada. Levar à ebulição por 15 minutos. Esfriar e filtrar para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Transferir 20 ml dessa solução para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. A partir dessa solução preparar dez diluições com os seguintes títulos de 1 para 200, 400, 600, 800, 1 000, 2 500, 4 000, 5 000, 10 000 e 50 000.

Preparação da solução de referência: em um balão de 1 000 ml, adicionar 0,092 g de brucina cristalizada (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O), 100 ml de etanol e completar o volume com água. Transferir 10 ml

para balão volumétrico de 1 000 ml e completar o volume com água, obtendo uma diluição de 1:1 000 000. A partir dessa solução preparar nove diluições com títulos de 1 para 1 650 000, 2 050 000, 7 800 000 e 9 750 000. A amostra deve apresentar um IA de cerca de 31,3 para uma diluição de 1 000, comparando-se a brucina, cuja diluição é de 3 200 000.

#### DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir cerca de 0,5 g da droga vegetal pulverizada, para erlenmeyer e adicionar 100 ml de água e ferver por 5 minutos. Adicionar algumas gotas de carbonato de sódio 0,2 M até pH 7,0. Resfriar, filtrar para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Realizar diluições do decocto com água destilada nas proporções de 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90 e 100% em tubos de ensaio (16 x 160 mm). Agitar vigorosamente cada tubo por 15 segundos, deixando em repouso durante 15 minutos. Observar em qual tubo ocorrerá um anel de espuma com um mínimo de 1 cm de altura. Calcular o índice conforme a expressão:

$$IE = \frac{p \times 1000}{P \times V}$$

Em que

p = peso da droga, sempre com valor de 1 g;

P = percentual da droga utilizada no preparo do extrato ou teor da planta no extrato em g;

V = volume do extrato no tubo de ensaio com espuma de 1 cm de altura (sem a diluição, ou seja, volume original em ml).

O IE para o decocto deve ser no mínimo de 220.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos essenciais

Proceder conforme descrito em Determinação de óleos essenciais (V.4.2.6). Utilizar balão de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação e 0,5 ml de xilol. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

##### Carquejol e acetato de carquejila

Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio-ar sintético-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 pressão de 80 kpa como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 ml/minuto.

Solução amostra: diluir o óleo essencial 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. O carquejol deve apresentar tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1 173 e o acetato de carquejila 1 294. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_s)}{(tr_{s+1} - tr_s)}$$

Em que

n = número de átomos de carbono do alcano de menor massa molecular;

tr<sub>x</sub> = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a tr<sub>z</sub> e tr<sub>z</sub>+1);

tr<sub>z</sub> = tempo de retenção do alceno com "n" carbonos;

tr<sub>z</sub>+1 = tempo de retenção do alceno com "n +1" carbonos.

#### Flavonóides totais

Solução-mãe: pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 ml. Acrescentar 1 ml de solução aquosa de metenamina SR, 20 ml de acetona e 2 ml de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura em algodão para balão volumétrico de 100 ml. Retornar o resíduo da droga e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona. Aquecer a fervura sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar em algodão para o balão volumétrico de 100 ml. Repetir a operação retornando novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 20 ml de acetona e aquecer sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar para o mesmo balão volumétrico de 100 ml. Após resfriamento à temperatura ambiente ajustar o volume para 100 ml com acetona. Em funil de separação, tratar 20 ml desta solução com 20 ml de água e extrair com 15 ml de acetato de etila, repetindo-se por três vezes, com porções de 10 ml de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 ml de água, transferindo a seguir a fase de acetato de etila para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetato de etila.

Solução amostra: transferir 10 ml da solução-mãe para balão volumétrico de 25 ml, adicionar 1 ml do reagente de cloreto de alumínio SR, e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

Solução branco: transferir 10 ml da solução-mãe para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com solução metanólica de ácido acético SR.

Medir a absorvância da solução amostra em 425 nm (V.2.14-3), 30 minutos após o seu preparo, utilizando a solução branco para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais, segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62500}{500 \times p \times (100 - Pd)}$$

Em que

A = absorvância medida;

p = peso da droga (g);

Pd = determinação de água (%).

O resultado é fornecido em percentual (p/p) de flavonóides calculados como quercetina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Cloreto de alumínio SR

Preparação - Dissolver 2 g de cloreto de alumínio em 100 ml de metanol.

Solução metanólica de ácido acético SR

Preparação - Dissolver 5 ml de ácido acético em 100 ml de metanol.

Metenamina SR

Preparação - Dissolver 0,5 g de metenamina em 100 ml de água.

## LEGENDAS

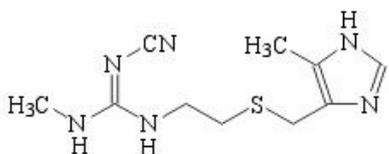
Figura 1: *Baccharis trimera* (Less.) DC. A. esquema representativo do caule com três alas, em secção transversal; B. detalhe da margem da ala; e: endoderme; sd: canal esquizógeno; C. detalhe de uma porção do caule em secção transversal, indicado em A; e: endoderme; sd: canal esquizógeno; D. detalhe 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. As réguas correspondem: 1 (B, C, D); 2 (A); 3 (E, F).

Figura 2: Pó de *Baccharis trimera* (Less.) DC. 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 paliádico. As réguas correspondem: 1 (B, C, H, E); 2 (D, F, G, I, J); 3 (A).

136

## CIMETIDINA

Cimetidinum



C10H16N6S	252,34	01627.01-5
-----------	--------	------------

N-ciano-N'-metil-N"-{[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)metiltio]etil}guanidina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C10H16N6S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou quase branco.

Solubilidade. Ligeiramente solúvel em água, solúvel etanol e praticamente insolúvel em diclorometano e em éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 139 °C a 144 °C. Se necessário, dissolver a substância em 2-propanol, evaporar até seca e determinar novamente a faixa de fusão.

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 padrão, preparada de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 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 padrão.

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 (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como

suporte, e mistura de amônia 13,5 M-metanol-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, 5l 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 padrão 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) não é mais intensa que a mancha principal obtida com a solução (3) e no máximo duas manchas podem ser mais intensas que a mancha principal obtida com a solução (4). Para que o ensaio seja válido, o cromatograma obtido com a solução (5) deve apresentar uma mancha nitidamente visível.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). Ferver 1 g com 20 ml de água, por 10 minutos. Filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler de 50 ml e prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar, em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver 0,2 g de amostra em 60 ml de ácido acético anidro. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,23 mg de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

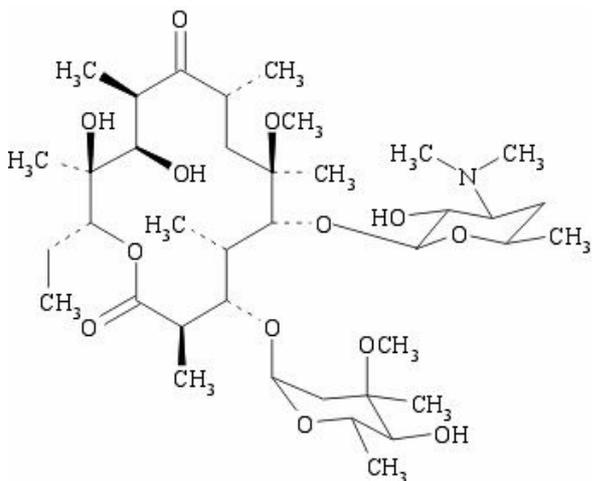
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico H<sub>2</sub>.

225

#### CLARITROMICINA

Clarithromycinum



C38H69NO13	747,95	01731.01-7
------------	--------	------------

#### 6-O-Metileritromicina

Apresenta potência de, no mínimo, 960 µg e, no máximo, 1 040 µg de claritromicina (C38H69NO13) por miligrama, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em etanol absoluto, metanol e acetonitrila. Ligeiramente solúvel em tampão fosfato com pH entre 2 e 5.

#### Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): entre +89° e +95°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/V) em clorofórmio, a 20 °C.

Faixa de fusão (V.2.2): 217 °C a 225 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 claritromicina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. 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

pH (V.2.19). 7,5 a 10,0. Determinar em suspensão a 0,2% (p/V) em mistura de água e metanol (19:1).

Água (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,002% (20 ppm).

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. Umedecer a amostra com 2 ml de ácido nítrico e 5 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 micrométrico.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando 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 (65:35). Ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico, se necessário.

Solução amostra: transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 35 ml de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos 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 a fase móvel.

Solução padrão estoque: transferir 50 mg de claritromicina padrão para balão volumétrico de 50 ml, acrescentar 35 ml de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1 mg/ml.

Solução padrão: transferir 5 ml da solução padrão estoque para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com a fase móvel.

Solução de resolução: preparar solução estoque de 6,11-di-O-metileritromicina a 1 mg/ml em metanol. Transferir 5 ml da solução resultante e 5 ml da solução padrão estoque para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µl da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são de aproximadamente 0,75 para a claritromicina e 1 para o 6,11-O -metileritromicina. A resolução entre os picos de claritromicina e 6,11-O-metileritromicina não deve ser menor que 2. A eficiência da coluna determinada a partir das respostas obtidas para a claritromicina não deve ser inferior a 750 pratos teóricos por coluna. O fator de cauda está compreendido entre 0,9 e 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 potência, em µg/mg, de claritromicina (C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem-fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

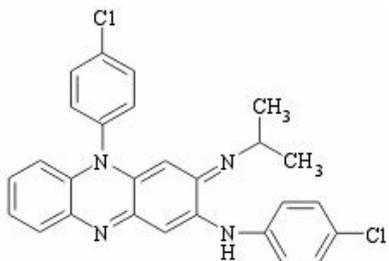
Classe terapêutica

Antimicrobiano.

16

## CLOFAZIMINA

Clofaziminum



C27H22Cl2N4	473,40	01780.01-8
-------------	--------	------------

N,5-bis(4-Clorofenil)-3,5-diidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenazinamina

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, vermelho escuro, inodoro.

Solubilidade. Insolúvel em água, solúvel em acetona, em clorofórmio e em éter etílico, pouco solúvel em etanol.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 217 °C a 219 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), de solução da amostra a 5% (p/V) em cloreto de metileno, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clofazimina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em ácido clorídrico metanólico 0,1 M, corresponde em posição e intensidade relativa dos picos ao espectro obtido com solução similar de clofazimina padrão.

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 (V.2.17.1), utilizando sílica-gel HF254, 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 recente 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 padrão 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%.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

A. Por Titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver 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 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 47,340 mg de C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>.

B. Por Espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em cloreto de metileno. Completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Transferir para balões volumétricos de 50 ml, 5 ml de cada solução. Adicionar a cada balão 2 ml de ácido sulfúrico a 20% (V/V).

Homogeneizar o conteúdo até o aparecimento de coloração vermelho-alaranjada. Completar o volume com etanol. Diluir 5 ml para 100 ml com etanol. Medir as absorvâncias das soluções em 491 nm. Utilizar, como branco, mistura de 5 ml de cloreto de metileno, 2 ml de ácido sulfúrico a 20% (V/V) e etanol suficiente para completar 100 ml. Calcular o teor de C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> na amostra, a partir das leituras obtidas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hansenostático.

---

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido clorídrico metanólico 0,1 M

Especificação - Contém 8,5 ml de ácido clorídrico em metanol a 1 000 ml.

### 141.1

#### CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS

Ciprofloxacino comprimidos contém cloridrato de ciprofloxacino equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-acetonitrila (4:4:2:1), 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. 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 padrão na concentração de 0,15% (p/V) em 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. Proceder conforme descrito no método B do Doseamento na monografia de ciprofloxacino. O tempo de retenção do pico principal obtido com a solução amostra corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 das soluções em 272 nm (V.2.14.-3), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C17H18FN3O3 dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,0004% (p/V) preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C17H18FN3O3 se dissolvem em 30 minutos.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Determinação da potência na monografia de ciprofloxacino. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, exatamente, quantidade do pó equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino e transferir para balão volumétrico de 500 ml com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos. Completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

A. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). 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. Utilizar cloridrato de ciprofloxacino padrão e água como solvente, para preparar solução na mesma concentração em ciprofloxacino. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de C17H18FN3O3 nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.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 octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel de 1,5 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,025 M com pH ajustado previamente com trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$  e acetonitrila (87:13).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino para balão volumétrico de 500 ml, com auxílio de 400 ml de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,25 mg/ml, utilizando água como solvente.

Solução padrão: pesar, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de ciprofloxacino padrão, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água de modo a obter solução a 0,25 mg/ml de ciprofloxacino.

Solução de resolução: dissolver na solução padrão quantidade da impureza de ciprofloxacino etilenodiamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter solução a 0,5 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 pratos teóricos/metro, os tempos de retenção relativos são aproximadamente 0,7 para a impureza da solução de resolução e 1,0 para o ciprofloxacino. O fator de 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, 20 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C17H18FN3O3 na solução amostra a partir das respostas obtidas para solução padrão e solução amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

141.2

## CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Ciprofloxacino solução oftálmica é uma solução aquosa, estéril de cloridrato de ciprofloxacino. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C17H18FN3O3.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de cloreto de metileno-metanol-hidróxido de amônio-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 solução oftálmica em água, para obter solução a 0,3% (p/V) de ciprofloxacino.

Solução (2): solução a 0,35% (p/V) de cloridrato de ciprofloxacino padrão 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).

## CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 3,5 a 5,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste. Usar o método de filtração por membrana.

## DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito em Determinação da potência na monografia de ciprofloxacino, preparando a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: utilizar volume da solução oftálmica correspondente a 40 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/ml, 8 µg/ml e 16 µg/ml, utilizando tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) como diluente.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando 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 (3 µm a 10 µm), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel 1,5 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de tetrabutilamônio 0,005 M com pH ajustado previamente com ácido fosfórico para 2,0 e metanol (75:25).

Solução amostra: utilizar volume da solução oftálmica correspondente a 6 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com água para obter concentração de 0,12 mg/ml de ciprofloxacino.

Solução padrão: pesar, exatamente, quantidade de cloridrato de ciprofloxacino padrão e diluir em água para obter concentração de 0,12 mg/ml de ciprofloxacino.

Solução de resolução: dissolver na solução padrão uma quantidade da impureza ciprofloxacino etilenodiamina (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-[2-(aminoetil)amino]-3-quinolino carboxílico) para obter solução a 0,01 mg/ml.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 2 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para a impureza da solução de resolução e de 1,0 para o ciprofloxacino. A resolução entre o pico da impureza e o pico do ciprofloxacino não é menor do que 1,5. 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 dos picos. Calcular a quantidade de C17H18FN3O3 da solução amostra a partir dos picos obtidos com as soluções amostra e padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

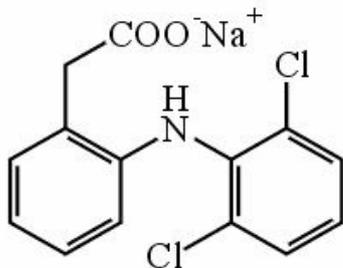
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

144

#### DICLOFENACO SÓDICO

Diclofenacum natricum



C14H10Cl2NNaO2	318,13	02283.04-2
----------------	--------	------------

2-[(2,6-Diclorofenil)amino]benzoacetato de sódio

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C14H10Cl2NNaO2, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, branco a levemente amarelado, pouco higroscópico.

Solubilidade. Levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno.

#### Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): aproximadamente 280 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) 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 diclofenaco sódico padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito no método B de Doseamento. O tempo de retenção do pico principal obtido com a solução amostra corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

C. Dissolver 0,2 g da amostra em 50 ml de metanol e adicionar 1 ml de ácido nítrico. Produz-se coloração vermelha.

D. Dissolver 0,06 g da amostra em 0,5 ml de metanol e adicionar 0,5 ml de água. A solução responde às reações do íon sódio (V.3.1.1.-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. A solução utilizada no teste D em Identificação não é, significativamente, menos límpida do que um volume igual de metanol.

pH (V.2.19). 6,5 a 8,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método B de Doseamento.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra em diluente, de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 0,75 mg/ml.

Solução padrão: dissolver quantidade do padrão de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona em metanol, de modo a obter solução contendo exatamente cerca de 0,8 mg/ml. Diluir esta solução no diluente, de modo a obter solução contendo cerca de 4 µg/ml.

Solução de resolução: preparar como descrito no método B de Doseamento.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular as porcentagens individuais das impurezas presentes, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona, pela expressão:  $(C/A)(Ra/Rp)$ , onde: C é a concentração em µg/ml de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona; A é quantidade em µg/ml de diclofenaco sódico encontrado na solução amostra utilizada no método B de doseamento; Ra é a resposta individual de cada impureza da solução amostra, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona, e Rp é área do pico do padrão de 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona. A porcentagem máxima tolerada é de 0,2% para cada impureza individual, incluindo a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e de, no máximo, 0,5% para a soma de todas as impurezas presentes.

Absorção de luz. Uma solução a 5% (p/V) da amostra em metanol é límpida a levemente amarelada e a absorvância em 440 nm é, no máximo, 0,05.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). Pesar 2 g da amostra em um béquer de borossilicato de 100 ml. Incinerar a 500 °C ou 600 °C. Se o resíduo não se apresentar completamente branco após incineração, adicionar quantidade suficiente de peróxido de hidrogênio para solubilizar o resíduo e aquecer até completa evaporação. Repetir o procedimento até obter resíduo completamente branco. Proceder conforme descrito em Ensaio-limite para metais pesados iniciando a partir de "...esfriar, adicionar 4 ml de ácido clorídrico 6 M...". No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 105 °C e 110 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

A. Por titulação em meio não-aquoso (V.3.4.5). Dissolver 0,25 g da amostra em 30 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 31,813 mg de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>.

B. Por cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octilsilano (5 µm); fluxo da fase móvel de 1,0 ml/minuto.

Fase móvel: solução tampão fosfato pH 2,5-metanol (30:70);

Solução tampão fosfato pH 2,5: misturar iguais volumes de solução de ácido fosfórico 0,01 M e solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M. Se necessário, ajustar o pH para 2,5 ± 0,2.

Diluente: preparar mistura de metanol-água (70:30).

Solução amostra: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra no diluente, de modo a obter solução contendo cerca de 0,75 mg/ml e diluir, quantitativamente, com o diluente para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada do padrão de diclofenaco sódico em diluente, de modo a obter solução contendo cerca de 0,75 mg/ml e diluir, quantitativamente, com o diluente para obter solução contendo 7,5 µg/ml.

Solução de resolução: preparar uma solução no diluente, contendo 20 µg/ml de ftalato de dietila, 7,5 µg/ml do padrão de 1-(2,6-

diclorofenil)indolin-2-ona e 0,75 mg/ml do padrão de diclofenaco sódico.

A eficiência da coluna não é inferior a 16 000 pratos teóricos/metro; os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,5 para o ftalato de dietila, 0,6 para o 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e 1 para o diclofenaco sódico. A resolução entre o ftalato de dietila e a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona não é menor que 2,2 e entre a 1-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona e o diclofenaco sódico é menor que 6,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub> na solução amostra 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.

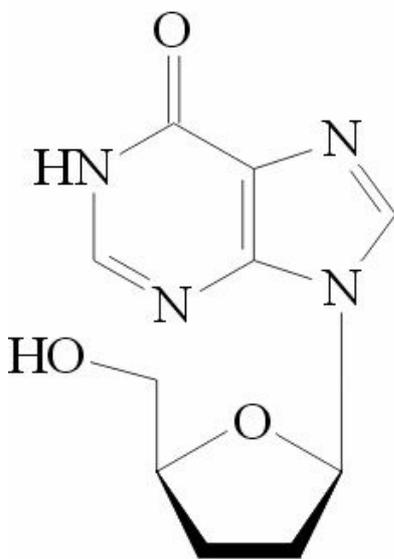
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório.

230

#### DIDANOSINA

Didanosinum



C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	236,23	02299.01-1
---	--------	------------

2',3'-Didesoxiinosina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Ligeiramente solúvel em água, insolúvel em acetona, clorofórmio, etanol e éter etílico. Solúvel em soluções alcalinas diluídas.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 160 °C a 163 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): -24° a -28°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/V) em água.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 da didanosina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em água, exhibe máximo em 250 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de didanosina padrão.

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

Limite de hipoxantina. Proceder conforme descrito em Doseamento. Injetar, separadamente, 20 µl da solução teste e da solução amostra. À área do pico relativo à hipoxantina, obtido no cromatograma da solução amostra, não deve ser superior a área do pico relativo à hipoxantina, obtido no cromatograma da solução teste. No máximo 1,0%.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,003% (30 ppm).

Água (V.2.20.1). No máximo 2,0%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,3%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando 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 (5 µm); fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

Tampão acetato pH 6,5: dissolver 1,4 g de acetato de sódio anidro em 900 ml de água. Ajustar o pH para  $6,5 \pm 0,2$  com ácido acético glacial e completar o volume para 1 000 ml.

Fase móvel: mistura de tampão acetato pH 6,5 e metanol (68:32)

Solução de hipoxantina: preparar solução a 10 g/ml de hipoxantina em hidróxido de sódio 0,1 M.

Solução teste: transferir 1 ml da solução de hipoxantina para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Solução amostra: transferir 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em fosfato de amônio dibásico 0,05 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Solução padrão: transferir 20 mg de didanosina padrão para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em fosfato de amônio dibásico 0,05 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Solução de resolução: transferir 20 mg de hipoxantina padrão para balão volumétrico de 100 ml e dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml da solução anterior e 5 ml da solução padrão para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com fase móvel.

Injetar replicatas de 20 µl da solução de resolução. Os tempos de retenção relativos são de aproximadamente 0,8 para a hipoxantina e 1,0 para a didanosina. A resolução entre os picos de didanosina e hipoxantina não deve ser menor 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 o teor de C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</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, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-retroviral.

194

#### ESPINHEIRA-SANTA

Mayteni folium

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek - CELASTRACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 5% de taninos totais.

#### SINONÍMIA VULGAR

Cancorosa, cancerosa, cancrossa, espinheira-divina.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

As folhas secas são inodoras e com sabor suave, levemente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Ramos jovens, quando presentes, glabros, angulosos, com estrias longitudinais. Pecíolo de 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento; pequenas estípulas presentes. Folhas simples, inteiras, de forma ovalado-oblonga à elíptica ou elíptica-lanceolada, alternas, coriáceas a subcoriáceas, glabras, peninérveas, marginadas, com venação pinada, craspedódroma mista (com algumas das nervuras secundárias terminando na margem e outras podendo ramificar-se próximo à margem ou, ainda, podem unir-se à outra nervura secundária superadjacente), com curso reto até 2/3 ou 4/5 da metade da largura da lâmina, podendo formar ângulo de divergência largo. As nervuras de menor ordem são reticuladas do tipo randômico. Nervuras proeminentes e muito visíveis na face abaxial. Lâmina de 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15 cm) de comprimento e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura. Base e ápice agudos a obtusos e ápice mucronado ou aristado, bordo inteiro com um espinho apical ou com dentes laterais agudos em número de um ou vários (geralmente de dois a sete), dispostos mais freqüentemente na metade apical de um ou de ambos semilimbos. Bordo da lâmina espessado, amarelado quando seco. A lâmina é glabra e de coloração verde-acinzentada, sendo a face abaxial mais clara do que a adaxial.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha é hipoestomática. Em vista frontal, é possível observar que a epiderme voltada para a face adaxial apresenta-se recoberta por uma cutícula espessa com ornamentação estriada e papilosa, com visíveis campos de pontoações primários. A epiderme, em secção transversal, é uniestratificada, com células fundamentais poligonais, de paredes periclinais retas e levemente espessadas. A cutícula é muito espessa e mais expressiva na epiderme voltada para a face adaxial. As células da epiderme apresentam cristais de oxalato de cálcio em forma de prismas, bastonetes, grãos de arroz, pequenos e grandes, os pequenos predominantemente com extremidade angulosa, além de ráfides, todos mais visíveis sob luz polarizada. A epiderme voltada para a face abaxial possui células menores do que aquelas voltadas para a face adaxial e apresenta estômatos do tipo anomocítico, com quatro a seis células adjacentes às células-guarda, dispostas ao mesmo nível das demais células da epiderme. A simetria do mesofilo é heterogênea dorsiventral, com parênquima paliádico formado por duas a quatro camadas de células, de paredes delgadas. O parênquima esponjoso apresenta-se frouxo a compacto, com cerca de sete a nove camadas de células, de paredes delgadas. Caracteristicamente, as camadas medianas são mais frouxas, enquanto que as mais próximas da face abaxial dispõem-se horizontalmente e, por vezes, suas células apresentam-se superpostas. Grãos de amido e cristais em abundância, assim como braquiesclereídes dispersos, são encontrados no mesofilo. Na região do bordo da lâmina, a epiderme possui células pequenas com grande

quantidade de cristais, conforme os descritos. Subepidermicamente, ocorrem duas camadas de tecido clorenquimático que formam uma bainha envolvendo um denso aglomerado de fibras, as quais envolvem a nervura terminal. A nervura principal, em secção transversal, também exhibe epiderme com células menores do que as da região intercostal, sendo as paredes periclinais externas curvas, conferindo-lhe aspecto ondulado. Ocorre maior concentração de cristais na epiderme junto a esta região e junto ao bordo. O parênquima paliçádico dispõe-se de forma paralela à epiderme, quando ocupa a região da nervura principal, podendo ser interrompido pelo colênquima ou pelo parênquima fundamental. Pode ocorrer tecido colenquimático, dos tipos tabular ou angular, com até três camadas voltadas para a face adaxial e geralmente três a quatro camadas voltadas para a face abaxial. Verifica-se a presença de cristais de oxalato de cálcio, conforme os anteriormente descritos, também neste tecido. O parênquima fundamental apresenta numerosos cristais e espaços intercelulares evidentes. Na maioria das vezes, junto à face abaxial, ocorre tecido clorenquimático, desprovido de grãos de amido. O feixe vascular é envolvido por uma bainha de fibras bem desenvolvida, completa ou não. Além das fibras, podem ocorrer esclereídes esparsos. A morfologia do feixe vascular não é constante, em virtude da variabilidade de distribuição dos tecidos vasculares. O xilema possui elementos em disposição radial e forma um arco contínuo ou descontínuo. O floema possui diferentes padrões de distribuição: envolve completamente o xilema e, neste caso, há maior desenvolvimento das fibras junto à face abaxial, ou pode dispor-se como uma bainha aberta junto à face adaxial, ou como uma bainha aberta para um dos lados da lâmina, ou ainda, apresenta também um ou dois agrupamentos voltados para a face adaxial, com maior concentração junto à face abaxial. O floema apresenta cristais rômnicos, drusas de oxalato de cálcio, entre outros, além esclereídes, células contendo compostos fenólicos e idioblastos lipídicos. Esses idioblastos localizam-se em maior concentração na borda externa da bainha de fibras floemáticas, distribuindo-se também junto ao parênquima fundamental. Podem ocorrer, ainda, junto aos elementos condutores floemáticos. Neste caso, geralmente apresentam menores dimensões do que os ocorrentes junto às fibras. Na região do mesófilo, as nervuras de maior desenvolvimento apresentam grande quantidade de fibras, mais adensadas junto ao floema, não formando bainha fechada em torno do feixe vascular. Nas nervuras de menor ordem e nas terminações vasculares ocorre bainha esclerenquimática. Pecíolo com secção transversal plano-convexa, a face adaxial apresentando uma pequena convexidade na região mediana, seguida de pequenas concavidades, bem como duas expansões laterais. Epiderme com menor quantidade de cristais, quando comparada com a lâmina foliar, com células pequenas, alongadas e papilosas na face adaxial. O colênquima é angular e mais conspícuo nas expansões laterais, podendo apresentar cloroplastídios e cristais de oxalato de cálcio, conforme os descritos acima. O parênquima fundamental possui células de paredes espessas, braquiesclereídes dispersos, além de cloroplastídios, grãos de amido e cristais, estes em menor quantidade do que na lâmina foliar. O feixe vascular apresenta maior desenvolvimento para a face abaxial. Esclereídes e idioblastos lipídicos ocorrem junto às fibras floemáticas. O floema apresenta células com compostos fenólicos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: inodoro; cor marrom-amarelada; fibras em grande quantidade, acompanhadas de células parenquimáticas retangulares arranjadas de forma linear; maciço ou porções desse, de fibras provenientes do bordo; células do mesófilo com paredes delgadas e grande quantidade de amido; fragmentos de epiderme com cristais prismáticos em forma de bastonetes, grão de arroz, etc., mais conspícuos em luz polarizada; fragmentos de epiderme contendo cristais do tipo ráfide; restos de epiderme com porções de clorênquima; fragmentos de nervura com idioblastos lipídicos corados de laranja-avermelhado na presença de Sudan IV; fragmentos de traqueídes com espessamento parietal do tipo espiralado denso junto às numerosas fibras; células contendo compostos fenólicos.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF254, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (95:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, em forma de banda, de 10 µl da solução (1) e de 3 µl da solução (2), preparadas recentemente, como descrito a seguir.

Solução (1): pesar cerca de 5 g da droga moída, acrescentar 50 ml de água e aquecer em banho-maria, por 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida, sob pressão reduzida e completar o volume com água para 50 ml.

Solução (2): dissolver 5 mg de catequina e 5 mg de epicatequina em 5 ml de água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a solução (1) apresenta duas manchas de coloração bordô, na mesma altura que as obtidas no cromatograma da solução (2) (Rf de aproximadamente 0,70 e 0,80 para a epicatequina e catequina, respectivamente). Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa a 110 °C, por 10 minutos. Após a revelação, deverão ser visualizadas quatro manchas de coloração bordô com Rf de aproximadamente 0,50, 0,60, 0,70 (epicatequina) e 0,80 (catequina).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 6%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 8%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

Proteger as amostras da luz durante a extração e diluição. Utilize água isenta de dióxido de carbono. Pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo de 250 ml e adicionar 100 ml de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 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 20 ml do filtrado. O restante do filtrado constituirá a solução mãe (SM).

Polifenóis totais: transferir 5 ml da SM para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com água. Transferir 2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para béquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução (A1) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

Polifenóis não adsorvidos de taninos: adicionar 0,15 g de caseína a 10 ml da SM e agitar mecanicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 ml dessa solução para 25 ml com água. Transferir 2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para béquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução (A2) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

Solução de referência: dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 ml. Diluir 5 ml desta solução a 100 ml com água. Aguardar 30 minutos. Transferir 2 ml dessa solução, 2 ml do reagente de Folin-Denis e 16 ml de carbonato de sódio a 20% (p/V) para béquer de 50 ml. Medir a absorvância dessa solução (A3) em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do último reagente. Utilizar água como branco.

Calcular o teor de taninos totais, fração tanante e fração não tanante utilizando as expressões (2), (3) e (4):

$$A^{1\%} = \frac{A \times 10}{c} \quad (1)$$

$$TT = \frac{FD \times A}{(m-p) \times A^{1\%}} \quad (2)$$

$$NT = \frac{FD \times A}{(m-p) \times A^{1\%}} \quad (3)$$

$$FT = TT - NT \quad (4)$$

em que

A1% = absorvância específica da solução de referência;

A3 = absorvância medida para a substância referência;

c = concentração em mg/ml;

TT = taninos totais em % (p/p);

FD = 12 500

A1 = absorvância medida para taninos totais;

m = peso da droga (g);

p = determinação de água (g);

NT = fração não tanante em % (p/p);

A2 = absorvância medida para taninos não precipitáveis;

FT = fração tanante em % (p/p).

O resultado é fornecido em porcentagem (p/p).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

## XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

### Vanilina sulfúrica SR

Preparação - Dissolver 1 g de vanilina com 4 ml de ácido clorídrico e 5 ml de ácido sulfúrico e completar o volume para 100 ml com metanol.

### Reagente de Folin-Denis

Preparação - A 75 ml de água adicionar 10 g de tungstato de sódio, 2 g de ácido fosfomolibdico e 5 ml de ácido fosfórico. Manter a mistura em refluxo por 2 horas, resfriar e diluir a 100 ml com água. A solução apresenta coloração esverdeada.

### Solução de carbonato de sódio a 20% (p/V)

Preparação - Dissolver 200 g de carbonato de sódio anidro em 1 000 ml de água a 60 °C. Filtrar a solução após 24 horas.

## LEGENDAS

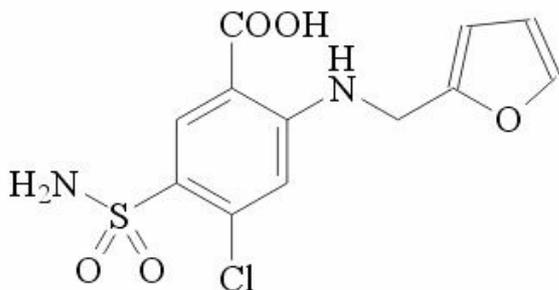
Figura 1: *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reissek - A. aspecto geral da face adaxial da folha; B. vista frontal da face adaxial da epiderme da lâmina foliar; ic: idioblasto cristalífero; C. vista frontal da face abaxial da epiderme da lâmina foliar; ic: idioblasto cristalífero; es: estômato; D. detalhe da nervação da face adaxial de um segmento foliar, em vista frontal, na região indicada em A; E. detalhe de uma porção do mesófilo foliar em secção transversal; ab: face abaxial; ad: face adaxial; cu: cutícula com parede celular; es: estômato; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliádico; x: xilema. As réguas correspondem em 0,5 cm (A); 100 µm (B,C e E); 1 mm (D).

Figura 2: *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reissek - A. esquema do aspecto geral da nervura principal, em secção transversal: cl: clorênquima; co: colênquima; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliádico; x: xilema; B, C, D e E. esquema do aspecto geral da nervura principal, em secção transversal, mostrando a variação da distribuição do floema e fibras; F. detalhe de uma porção da nervura principal, em secção transversal, conforme assinalado em A: ab: face abaxial; ad: face adaxial; ccf: célula com compostos fenólicos; cl: clorênquima; co: colênquima; cu: cutícula; ep: epiderme; f: floema; fb: fibras; ic: idioblasto cristalífero; il: idioblasto lipídico; x: xilema. As réguas correspondem em 0,5 mm (A - E); 100 µm (F).

152

## FUROSEMIDA

### Furosemidum



C12H11ClN2O5S	330,75	03378.01-2
---------------	--------	------------

Ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino] benzóico

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C12H11ClN2O5S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel em etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Ponto de fusão (V.2.2): em torno de 210 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) 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 padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) de uma 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 padrão. As absorvâncias das soluções padrão e amostra em 271 nm, não diferem mais que 3%, quando calculadas em relação à substância dessecada.

C. Dissolver cerca de 5 mg 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 1 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 metanol, 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 nitrito 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. Realizar ensaio em branco, em paralelo, nas mesmas condições, 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 (V.3.2.1). A 1 g da amostra, adicionar 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 (V.3.2.2). A 2 g da amostra, acrescentar 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 (V.3.2.3 - Mé-odo II). Utilizar 1 g de amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

Cinzas sulfatadas (V.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 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<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

152.1

#### FUROSEMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

#### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 220 nm a 340 nm, da solução final obtida no Doseamento exibe máximos de absorção em 228 nm e 271 nm.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.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 (V.2.14-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S no comprimido, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%,1\text{cm}) = 580$ , em 271 nm.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,0008% (p/V) preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S 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.

#### 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 (V.2.14-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M

para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando A (1%,1cm) = 580, em 271 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

36

#### INSULINA

Insulinum

C254H377N65O75S6 (bovina)	5 733,52	07378.01-7
C256H381N65O76S6 (suína)	5 777,58	

Insulina

Proteína extraída do pâncreas de animais bovinos ou suínos. Apresenta potência de, no mínimo, 26,5 UI/mg de insulina ou, no mínimo, 27 UI/mg de insulina purificada, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Cristais brancos ou quase brancos.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, em etanol e em éter etílico. Solúvel em soluções de ácidos diluídos e, com decomposição, em soluções de álcalis diluídos.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O tempo de retenção do pico da insulina do cromatograma da solução amostra, obtida em Doseamento, corresponde àquele do padrão no cromatograma da solução de identificação. Se necessário, injetar mistura da solução amostra e solução de identificação.

B. Proceder a mapeamento peptídico por Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm), mantida a 40 °C; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

Solução A: misturar 100 ml de acetonitrila, 700 ml de água e 200 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Solução B: misturar 400 ml de acetonitrila, 400 ml de água e 200 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Fase móvel: utilizar o gradiente de eluição descrito a seguir.

Tempo (minutos)	Solução A %(V/V)	Solução B %(V/V)	Condição
0	90	10	Estabilizar
0-60	90 → 30	10 → 70	Gradiente linear
60-65	30 → 0	70 → 100	Gradiente linear
65-70	0	100	Isocrático
70-71	0 → 90	100 → 10	Gradiente linear
71-86	90	10	Estabilizar

Se necessário, o gradiente pode ser modificado para permitir melhor separação dos fragmentos. Estabilizar a coluna nas condições iniciais,

antes de cada corrida, por no mínimo 15 minutos.

Solução enzima: preparar solução de protease de *Staphylococcus aureus* cepa V-8 em água de modo a obter atividade de 500 unidades por mililitro.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina padrão da espécie adequada em ácido clorídrico 0,01 M, de modo a obter solução a 2 mg/ml. Transferir 500 µl para tubo de ensaio, adicionar 2 ml de tampão HEPES pH 7,5 e 400 µl de solução enzima. Tampar o tubo e incubar a 25 °C por 6 horas. Interromper a digestão pela adição de 2,9 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Solução amostra: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em ácido clorídrico 0,01 M de modo a obter solução a 2 mg/ml. Transferir 500 µl para tubo de ensaio, adicionar 2 ml de tampão HEPES pH 7,5 e 400 µl de solução enzima. Tampar o tubo e incubar a 25 °C por 6 horas. Interromper a digestão pela adição de 2,9 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Injetar replicatas de 50 µl da solução padrão, registrar os cromatogramas e identificar os picos correspondentes aos fragmentos I, II e III. O fator de cauda não é superior a 1,5. A resolução entre os fragmentos II e III não deve ser menor que 1,9.

Procedimento: injetar replicatas de 50 µl da solução amostra e registrar os cromatogramas. O perfil do cromatograma obtido com a solução amostra corresponde ao perfil do cromatograma obtido com a solução padrão.

Nota: O tempo de retenção do fragmento I é o mesmo para as insulinas de origem suína e humana. O tempo de retenção do fragmento II é igual para todas as insulinas. O tempo de retenção do fragmento III é idêntico para as insulinas bovina e suína.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 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 ml/minuto.

Solvente: dissolver 28,4 g de sulfato de sódio anidro em 1 000 ml de água. Adicionar 2,7 ml de ácido fosfórico e, se necessário, ajustar o pH para 2,3 com etanolamina. Homogeneizar.

Solução A: mistura de acetonitrila e solvente (18:82).

Solução B: mistura de acetonitrila e solvente (50:50).

Fase móvel: utilizar o gradiente de eluição descrito a seguir.

Tempo (minutos)	Solução A %(V/V)	Solução B %(V/V)	Condição
0	81	19	Estabilizar
0-60	81	19	Isocrático
60-85	81 → 36	19 → 64	Gradiente linear
85-91	36	64	Isocrático
91-92	36 → 81	64 → 19	Gradiente linear

Ajustar a composição da fase móvel e a duração da eluição isocrática, de modo que o tempo de retenção do pico correspondente à insulina seja de, aproximadamente, 31 minutos, e a eluição da desamido insulina A-21 ocorra imediatamente antes de iniciar o gradiente linear.

Solução padrão (1): dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina padrão da espécie adequada em ácido clorídrico 0,01 M, de modo a obter solução a 3,75 mg/ml.

Solução padrão (2): transferir 1 ml da solução padrão (1) para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

Solução padrão (3): transferir 1 ml da solução padrão (2) para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

Nota: as soluções padrão podem ser armazenadas à temperatura ambiente por até 12 horas, e em refrigerador por até 48 horas.

Solução de resolução: dissolver cerca de 1,5 mg da amostra em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar à temperatura ambiente por, pelo menos, 3 dias, para obter solução com conteúdo de não menos que 5% de desamido insulina A-21.

Solução amostra: dissolver 7,5 mg da amostra em 2 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar levemente para dissolver. Armazenar esta solução por, no máximo, 2 horas à temperatura ambiente, ou por 12 horas em refrigerador.

Injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão (1), (2) e (3), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular os fatores XA e XB segundo as expressões:

$$XA = 10 (r2/r1)$$

em que

r1 = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (1);

r2 = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (2);

$$XB = 100 (r3/r1)$$

em que

r1 = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (1);

r3 = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (3).

O valor de XA deve estar entre 0,91 e 1,09, e o valor de XB deve estar entre 0,7 e 1,3.

Injetar 20 µl da solução de resolução, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos. A resolução entre os picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21 não deve ser menor que 2. O fator de cauda para o pico correspondente à insulina não deve ser maior que 1,8.

Procedimento: injetar 20 µl da solução amostra, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina, à desamido insulina A-21 e de quaisquer outras substâncias relacionadas.

Calcular a porcentagem de insulina, %I, segundo a expressão:

$$\%I = 100 (rI/rS)$$

em que

rI = área do pico correspondente à insulina;

rS = soma das áreas de todos os picos obtidos no cromatograma.

Calcular a porcentagem de desamido insulina A-21, %D, segundo a expressão:

$$\%D = 100 (rD/rS)$$

em que

rD = área do pico correspondente à desamido insulina A-21;

rS = soma das áreas de todos os picos obtidos no cromatograma.

Calcular a porcentagem das demais substâncias relacionadas segundo a expressão:

$$100 - (\%I + \%D)$$

Contém, no máximo, 10% de desamido insulina A-21 e, no máximo, 5% de outras substâncias relacionadas. Para amostra derivada de uma única espécie animal, medir a área do pico correspondente à insulina bovina ou suína e calcular a concentração como porcentagem de rS. A

contaminação cruzada não é maior que 1%.

Proteínas de alto peso molecular (PAPM). Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo diidroxipropano (5 µm), ou outra adequada para o fracionamento de proteínas de massa molecular até 400 000; fluxo da fase móvel de 0,5 ml/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de arginina a 0,1% (p/V), acetonitrila e ácido acético glacial (65:20:15). Fazer ajustes, se necessário.

Solução de resolução: dissolver cerca de 4 mg/ml de insulina contendo acima de 0,4% de proteínas de alto peso molecular em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. É possível obter insulina com esta porcentagem de proteínas de alto peso molecular deixando insulina em pó à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 dias. Armazenar em refrigerador e utilizar dentro de, no máximo, 7 dias.

Solução amostra: dissolver 4 mg da amostra em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar levemente até dissolução completa. Armazenar em refrigerador e utilizar dentro de, no máximo, 7 dias.

Injetar 100 µl da solução de resolução e registrar o cromatograma. Os tempos de retenção são entre 13 e 17 minutos para os complexos poliméricos de insulina, cerca de 17,5 minutos para o dímero covalente de insulina, e entre 18 e 22 minutos para o monômero de insulina, com os sais eluindo após o monômero. A resolução, definida como a razão entre a altura do pico correspondente ao dímero covalente e a altura do vale entre os picos correspondentes ao dímero covalente e ao monômero, não deve ser menor que 2.

Procedimento: injetar 100 µl da solução amostra, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos. Desconsiderar os picos com tempo de retenção maior que o correspondente ao monômero de insulina. Calcular a porcentagem de proteínas de alto peso molecular na amostra segundo a expressão:

$$\%PAPM = 100 \times \frac{\sum r_S}{\sum r_S + r_M}$$

em que

$\sum r_S$  = soma das áreas de todos os picos com tempo de retenção menor que o correspondente ao monômero de insulina;

$r_M$  = área do pico correspondente ao monômero de insulina.

Contém, no máximo, 1%.

Pró-insulina.

Anti-soro específico (cobaia) para pró-insulina suína ou anti-soro específico (cobaia) para pró-insulina bovina.

Antígeno marcado (I125 peptídeo-C) apresenta radioatividade específica de cerca de 75 mCi/mg.

Tampões:

	Tampão A	Tampão B
Fosfato de sódio monobásico	1,05 g	1,05 g
Fosfato de sódio diidratado	5,77 g	5,77 g
Cloreto de sódio	–	6,00 g
Tiomersal	0,24 g	0,24 g
Albumina humana	1,0 g	10,0 g
Água suficiente para completar	1 000 ml	1 000 ml

Ajustar cada tampão, se necessário, para pH 7,4 ± 0,1 com ácido clorídrico M ou hidróxido de sódio M.

Tampão alcoólico: misturar 18 ml de tampão A, 162 ml de água e 960 ml de etanol.

Anti-soro específico diluído: diluir anti-soro específico da espécie adequada com tampão A para obter 35% a 50% de ligação do antígeno

marcado diluído.

Antígeno marcado diluído: diluir antígeno marcado (I125 peptídeo-C) com tampão A para obter concentração de I125 peptídeo-C de 2 ng/ml. Decantar em recipiente coberto com albumina humana, evitando transferência de espuma. Os recipientes podem ser preparados por lavagem com albumina humana a 5% (p/V) em tampão B, e mantidos em posição invertida até a secagem.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de pró-insulina padrão da espécie adequada em tampão B, de modo a obter solução a 1 µg/ml. Diluir com o mesmo solvente até concentração de 10 ng/ml. Agitar levemente e deixar em repouso por, no mínimo, 15 minutos.

Diluição do padrão: realizar diluições da solução padrão com tampão B, em tubos de ensaio de 10 ml, conforme descrito a seguir.

Concentração da solução padrão (ng/ml)	Tampão B (ml)	Solução padrão (ml)
–	10	–
1	9	1
2,5	7,5	2,5
5	5	5
7,5	2,5	7,5
10	–	10

Agitar os tubos levemente e deixar em repouso por, no mínimo, 15 minutos. Estas soluções podem ser conservadas a -20 °C e descongeladas várias vezes para uso.

Solução amostra: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em ácido clorídrico 0,01 M e diluir quantitativamente com o mesmo solvente até concentração de 10 mg/ml.

Diluição da amostra: fazer diluições da solução amostra com tampão B para preparar duas concentrações adequadas, por exemplo, 1 em 10 e 1 em 50. Ajustar o pH para  $7,4 \pm 0,1$ , em cada diluição.

Procedimento: preparar três séries de tubos de 100 mm x 10,5 mm, para cada nível de diluição. Transferir 0,1 ml de cada diluição da amostra e 0,1 ml de cada diluição do padrão para cada série de tubos. Adicionar 0,1 ml de anti-soro específico diluído. Misturar por inversão e deixar em repouso a 4 °C durante 16 a 20 horas. Adicionar, então, 0,1 ml de antígeno diluído marcado, e deixar em repouso a 4 °C por tempo adicional de 16 a 72 horas. Após a segunda incubação, adicionar a cada tubo 1,6 ml de etanol. Misturar por inversão e centrifugar a cerca de 1 720 G durante 15 minutos a 15 °C. Desprezar o líquido sobrenadante e lavar o precipitado (contendo antígeno marcado ligado) com 2 ml de tampão alcoólico. Centrifugar os tubos durante 10 minutos e desprezar o líquido sobrenadante. Dissolver o precipitado em 0,6 ml de hidróxido de sódio 0,05 M. Medir a radioatividade em contador gama. Plotar as concentrações do padrão nas abscissas e a porcentagem média da radiação medida no precipitado, para cada ponto em relação ao total adicionado nas ordenadas. Traçar a reta de melhor ajuste visual. Calcular a concentração média de cada diluição da amostra a partir da curva-padrão. A concentração de pró-insulina na amostra sob análise não deve ser maior que 10 ppm.

Zinco total. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13 - Método I). Dissolver 50 mg da amostra em ácido clorídrico 0,01 M e completar o volume para 25 ml com o mesmo solvente. Diluir até concentração adequada (0,4 µg a 1,6 µg de Zn por mililitro) com ácido clorídrico 0,01 M. Utilizar soluções de referência contendo 0,4 µg, 0,8 µg, 1,0 µg, 1,2 µg e 1,6 µg de Zn por mililitro, preparadas recentemente pela diluição de zinco SRA com ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 213,9 nm utilizando lâmpada de cátodo-odo de zinco, como fonte de radiação, e chama ar-acetileno. No máximo 1,0%.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em 0,2 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 16 horas. No máximo 10%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 0,2 g da amostra. No máximo 2,5%, em relação à substância dessecada.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis totais (V.5.1.6). No máximo 300 UFC/g, determinadas em cerca de 0,2 g da amostra.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 10 UE/mg de insulina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 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 40 °C; fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto.

Solvente: dissolver 28,4 g de sulfato de sódio anidro em 1 000 ml de água. Adicionar 2,7 ml de ácido fosfórico e, se necessário, ajustar o pH para 2,3 com etanolamina. Homogeneizar.

Fase móvel: mistura de solvente e acetonitrila (74:26). Manter a mistura em temperatura acima de 20 °C para evitar precipitação.

Solução de resolução: dissolver cerca de 1,5 mg da amostra em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar à temperatura ambiente por, pelo menos, 3 dias, para obter solução com conteúdo de não menos que 5% de desamido insulina A-21.

Nota: as soluções descritas a seguir podem ser armazenadas à temperatura ambiente por até 12 horas, ou em refrigerador por até 48 horas.

Solução padrão estoque: dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina padrão da espécie adequada em ácido clorídrico 0,01 M, de modo a obter solução a 2,5 mg/ml.

Soluções padrão: transferir para balões volumétricos de 10 ml, separadamente, 7 ml, 6 ml e 5 ml da solução padrão estoque e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M de modo a obter, respectivamente, as soluções padrão A, B e C.

Solução de identificação: preparar solução em ácido clorídrico contendo 0,6 mg de insulina bovina padrão e 0,6 mg de insulina suína padrão por mililitro.

Solução amostra: transferir, exatamente, cerca de 15 mg da amostra para balão volumétrico de 10 ml. Dissolver com ácido clorídrico 0,01 M e completar o volume com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 20 µl da solução padrão B, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,6%.

Injetar 20 µl da solução de resolução, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos. A resolução entre os picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21 não deve ser menor que 2. O fator de cauda para o pico correspondente à insulina não deve ser maior que 1,8.

Injetar 20 µl das soluções padrão A, B e C, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21. Construir a curva-padrão da soma das áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21 versus concentração, em UI/ml, das soluções padrão A, B e C. O desvio padrão relativo da reta de regressão linear da curva-padrão não é maior que 1,5%, e o coeficiente de correlação não é inferior a 0,992. O y-intercepto não deve ser maior que 4% da soma das áreas do cromatograma obtido com a solução padrão B.

Nota: em ensaios de rotina, quando a linearidade do sistema foi comprovada em número adequado de experimentos, a curva-padrão pode ser omitida.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão B, amostra e de identificação. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, utilizando o cromatograma da solução de identificação para identificar os picos de insulina. Calcular a potência da amostra, em UI/mg de insulina, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra, segundo a expressão:

$$\left( \frac{C_P}{C_A} \right) \times \left( \frac{\sum r_P}{\sum r_A} \right)$$

em que

CP = concentração de insulina na solução padrão B, em unidades por ml;

CA = concentração de insulina na solução amostra, em mg/ml;

$\Sigma rP$  = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução padrão B;

$\Sigma rA$  = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução amostra.

Para amostra derivada de mistura de insulinas bovina e suína, calcular a potência total como a soma das potências das insulinas bovina e suína, determinadas separadamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz, em congelador.

#### ROTULAGEM

O rótulo deve indicar a origem (bovina, suína ou mistura de ambas) e o prazo de validade. Se for insulina purificada, rotular como tal.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico

Sinonímia - Ácido N-(2-hidroxietil)piperazino-N'-2-etanossulfônico.

Fórmula molecular e massa molecular - C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S - 238,31

Categoria - Tampão biológico.

Protease de Staphylococcus aureus cepa V8

Especificação - Enzima proteolítica extracelular. O pó liofilizado contém entre 500 e 1 000 unidades por miligrama.

#### XII.4. TAMPÕES

Tampão HEPES pH 7,4

Preparação - Dissolver 2,38 g de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico em cerca de 90 ml de água. Ajustar o pH para 7,5 com hidróxido de sódio 5 M e completar o volume para 100 ml com água.

Tampão sulfato pH 2,0

Solução A: dissolver 132,1 g de sulfato de amônio em água e completar o volume para 500 ml com o mesmo solvente.

Solução B: A 400 ml de água adicionar 14 ml de ácido sulfúrico. Deixar esfriar e completar o volume para 500 ml com água.

Preparação - Misturar volumes iguais das soluções A e B. Ajustar o pH, se necessário, com ácido sulfúrico M ou hidróxido de amônio 6 M.

37

#### INSULINA HUMANA

Insulinum humanum

---

### Insulina humana biossintética

Proteína correspondente ao princípio ativo elaborado pelo pâncreas humano. É preparada por modificação enzimática da insulina de pâncreas suíno, de modo a originar seqüência de aminoácidos idêntica à encontrada na insulina humana. Alternativamente é produzida por síntese microbiana pela tecnologia de DNA recombinante. Apresenta potência de, no mínimo, 27,5 UI/mg de insulina humana, em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Cristais brancos ou quase brancos.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, em clorofórmio, em etanol e em éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos e, com decomposição, em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

### 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. Proceder a mapeamento peptídico conforme descrito no teste B de Identificação da monografia de Insulina. Preparar soluções padrão e amostra como descrito a seguir.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina humana padrão em ácido clorídrico 0,01 M, de modo a obter solução a 2 mg/ml. Transferir 500 µl para tubo de ensaio, adicionar 2 ml de tampão HEPES pH 7,5 e 400 µl de solução enzima. Tampar o tubo e incubar a 25 °C por 6 horas. Interromper a digestão pela adição de 2,9 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Solução amostra: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em ácido clorídrico 0,01 M de modo a obter solução a 2 mg/ml. Transferir 500 µl para tubo de ensaio, adicionar 2 ml de tampão HEPES pH 7,5 e 400 µl de solução enzima. Tampar o tubo e incubar a 25 °C por 6 horas. Interromper a digestão pela adição de 2,9 ml de tampão sulfato pH 2,0.

Injetar replicatas de 50 µl da solução padrão, registrar os cromatogramas e identificar os picos correspondentes aos fragmentos I, II e III. O fator de cauda não é superior a 1,5. A resolução entre os fragmentos II e III não deve ser menor que 3,4.

Procedimento: injetar replicatas de 50 µl da solução amostra e registrar os cromatogramas. O perfil do cromatograma obtido com a solução amostra corresponde ao perfil do cromatograma obtido com a solução padrão.

Nota: O tempo de retenção do fragmento I é o mesmo para as insulinas de origem suína e humana. O tempo de retenção do fragmento II é igual para todas as insulinas. O tempo de retenção do fragmento III é idêntico para as insulinas bovina e suína.

### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Substâncias relacionadas na monografia de Insulina. Utilizar o gradiente de eluição e as soluções descritas a seguir.

Tempo (minutos)	Solução A %(V/V)	Solução B %(V/V)	Condição
0	78	22	Estabilizar
0-36	78	22	Isocrático
36-61	78 → 36	19 → 64	Gradiente linear
61-67	36	64	Isocrático
67-68	36 → 78	64 → 22	Gradiente linear

Ajustar a composição da fase móvel e a duração da eluição isocrática, de modo que o tempo de retenção do pico correspondente à insulina humana esteja entre 15 e 25 minutos, e a eluição da desamido insulina A-21 ocorra imediatamente antes de iniciar o gradiente linear.

Solução padrão (1): dissolver quantidade, exatamente pesada, de insulina humana padrão em ácido clorídrico 0,01 M, de modo a obter solução a 3,75 mg/ml.

Solução padrão (2): transferir 1 ml da solução padrão (1) para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

Solução padrão (3): transferir 1 ml da solução padrão (2) para balão volumétrico de 10 ml, completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar.

Nota: as soluções padrão podem ser armazenadas à temperatura ambiente por até 12 horas, e em refrigerador por até 48 horas.

Solução de resolução: dissolver cerca de 1,5 mg da amostra em 1 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar à temperatura ambiente por, pelo menos, 3 dias, para obter solução com conteúdo de não menos que 5% de desamido insulina A-21.

Solução amostra: dissolver 7,5 mg da amostra em 2 ml de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar levemente para dissolver. Armazenar esta solução por, no máximo, 2 horas à temperatura ambiente, ou por 12 horas em refrigerador.

Injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão (1), (2) e (3), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular os fatores XA e XB segundo as expressões:

$$XA = 10 (r_2/r_1)$$

em que

r<sub>1</sub> = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (1);

r<sub>2</sub> = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (2);

$$XB = 100 (r_3/r_1)$$

em que

r<sub>1</sub> = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (1);

r<sub>3</sub> = área do pico obtido no cromatograma com a solução padrão (3).

O valor de XA deve estar entre 0,91 e 1,09, e o valor de XB deve estar entre 0,7 e 1,3.

Injetar 20 µl da solução de resolução, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos. A resolução entre os picos correspondentes à insulina humana e à desamido insulina A-21 não deve ser menor que 2. O fator de cauda para o pico correspondente à insulina humana não deve ser maior que 1,8.

Procedimento: injetar 20 µl da solução amostra, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina humana, à desamido insulina A-21 e de quaisquer outras substâncias relacionadas.

Calcular a porcentagem de insulina humana, %I, segundo a expressão:

$$\%I = 100 (r_I/r_S)$$

em que

r<sub>I</sub> = área do pico correspondente à insulina humana;

r<sub>S</sub> = soma das áreas de todos os picos obtidos no cromatograma.

Calcular a porcentagem de desamido insulina A-21, %D, segundo a expressão:

$$\%D = 100 (r_D/r_S)$$

em que

rD = área do pico correspondente à desamido insulina A-21;

rS = soma das áreas de todos os picos obtidos no cromatograma.

Calcular a porcentagem das demais substâncias relacionadas segundo a expressão:

$$100 - (\%I + \%D)$$

Contém, no máximo, 2% de desamido insulina A-21 e, no máximo, 2% de outras substâncias relacionadas.

DNA derivado do vetor e da célula hospedeira. Determinar o conteúdo e o limite em insulina humana produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando método validado.

Proteínas de alto peso molecular (PAPM). Proceder conforme descrito em Proteínas de alto peso molecular na monografia de Insulina. Contém, no máximo, 1%.

Proteínas derivadas da célula hospedeira. Determinar em insulina humana produzida por tecnologia de DNA recombinante, utilizando método validado. No máximo 10 ppm.

Pró-insulina. Determinar em insulina humana originada de pâncreas suíno, utilizando método validado, tal como o descrito em Pró-insulina na monografia de Insulina. Utilizar pró-insulina suína padrão. No máximo 10 ppm.

Nitrogênio. Determinar em 10 mg da amostra. Proceder conforme descrito em Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (V.3.4.2 - Método II). No mínimo, 14,5% e, no máximo, 16,5% de nitrogênio, em relação à substância dessecada.

Zinco total. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13 - Método I). Dissolver 50 mg da amostra em ácido clorídrico 0,01 M e completar o volume para 25 ml com o mesmo solvente. Diluir até concentração adequada (0,4 µg a 1,6 µg de Zn por mililitro) com ácido clorídrico 0,01 M. Utilizar soluções de referência contendo 0,4 µg, 0,8 µg, 1,0 µg, 1,2 µg e 1,6 µg de Zn por mililitro, preparadas recentemente pela diluição de zinco SRA com ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 213,9 nm utilizando lâmpada de cátodo-oco de zinco, como fonte de radiação, e chama ar-acetileno. No máximo 1,0%.

Perda por dessecação (V.2.9). No máximo 10% de seu peso, determinado em 0,2 g, por secagem em estufa a 105 °C por 16 horas.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 0,2 g da amostra. No máximo 2,5%, em relação à substância dessecada.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis totais (V.5.1.6). No máximo 300 UFC/g, determinadas em cerca de 0,2 g da amostra.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 10 UE/mg de insulina humana.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Doseamento na monografia de Insulina, utilizando insulina humana padrão.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão B e amostra. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina humana e à desamido insulina A-21. Calcular a potência da amostra, em UI/mg de insulina humana, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra, segundo a expressão:

$$\left( \frac{C_P}{C_A} \right) \times \left( \frac{\sum r_P}{\sum r_A} \right)$$

em que

CP = concentração de insulina humana na solução padrão B, em unidades por ml;

CA = concentração de insulina humana na solução amostra, em mg/ml;

$\Sigma rP$  = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina humana e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução padrão B;

$\Sigma rA$  = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina humana e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução amostra.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz, em congelador. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

#### ROTULAGEM

O rótulo deve incluir a potência, em UI de insulina humana, sua origem (insulina humana preparada por modificação enzimática da insulina pancreática suína ou produzida por síntese microbiana). Deve, também, especificar as condições de armazenamento e o prazo de validade.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

36.1

#### INSULINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução isotônica e estéril de insulina em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da potência declarada, expressa em UI de insulina por mililitro. Comercialmente conhecida como solução injetável de insulina ou solução injetável de insulina regular.

#### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico da insulina do cromatograma da solução amostra, obtida em Doseamento, corresponde àquele do padrão no cromatograma da solução de identificação. Se necessário, injetar mistura da solução amostra e solução de identificação.

#### CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 7,0 a 7,8.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Proteínas de alto peso molecular (PAPM). Proceder conforme descrito em Proteínas de alto peso molecular (PAPM) na monografia de Insulina. Preparar solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: adicionar, a volume exatamente medido da amostra, 4  $\mu$ l de ácido clorídrico 6 M por mililitro de amostra. Homogeneizar.

Procedimento: injetar 100  $\mu$ l da solução amostra, registrar o cromatograma e medir as áreas dos picos. Desconsiderar os picos com tempo de retenção maior que o correspondente ao monômero de insulina. Calcular a porcentagem de proteínas de alto peso molecular na amostra segundo a expressão:

$$\%PAPM = 100 \times \frac{\sum r_S}{\sum r_S + r_M}$$

em que

$\Sigma rS$  = soma das áreas de todos os picos com tempo de retenção menor que o correspondente ao monômero de insulina;

rM = área do pico correspondente ao monômero de insulina.

Contém, no máximo, 2%.

Pró-insulina. Determinar utilizando método validado, tal como o descrito em Pró-insulina na monografia de Insulina. No máximo 10 ppm.

Zinco total. Proceder conforme descrito em Espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13 - Método I). Agitar levemente a amostra. Transferir volume equivalente a 200 UI para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com água. Diluir, se necessário, até concentração adequada (0,4 µg a 1,6 µg de Zn por mililitro) com água. Utilizar soluções de referência contendo 0,4 µg, 0,8 µg, 1,0 µg, 1,2 µg e 1,6 µg de Zn por mililitro, preparadas recentemente pela diluição de zinco SRA com ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 213,9 nm utilizando lâmpada de cátodo-odo de zinco, como fonte de radiação, e chama ar-acetileno. No máximo 40 µg por 100 UI de insulina.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Doseamento na monografia de Insulina. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: adicionar 2,5 µl de ácido clorídrico 9,6 M por mililitro da amostra e homogeneizar. Se necessário, deixar em repouso até obtenção de solução límpida. Diluir, se necessário, até concentração de 40 UI/ml.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl das soluções padrão B, amostra e de identificação. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, utilizando o cromatograma da solução de identificação para identificar os picos de insulina. Calcular a potência da amostra, em UI de insulina por mililitro, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra, segundo a expressão:

$$(D_A \times C_P) \times \left( \frac{\sum r_P}{\sum r_A} \right)$$

em que

DA = diluição da amostra;

CP = concentração de insulina na solução padrão B, em unidades por ml;

ΣrP = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução padrão B;

ΣrA = soma das áreas dos picos correspondentes à insulina e à desamido insulina A-21, obtidos no cromatograma com a solução amostra.

Para amostra derivada de mistura de insulinas bovina e suína, calcular a potência total como a soma das potências das insulinas bovina e suína, determinadas separadamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dispensar em recipientes para dose múltipla e armazenar em refrigerador, evitando o congelamento. Proteger da luz. Nestas condições a potência deve manter-se durante 24 meses.

#### ROTULAGEM

No rótulo deve constar potência, em UI de insulina por mililitro, prazo de validade, origem dos cristais (bovina, suína ou mistura de ambas) e se o produto é insulina purificada. O rótulo deve especificar, também, as condições de armazenamento.

44

#### LANOLINA ANIDRA

Adeps lanae anhydricus

04021.01-0

Lanolina anidra é mistura purificada, obtida de lã de ovelha, *Ovis aries* Linné (Fam. Bovidae), de ácidos graxos esterificados e de álcoois livres, entre os quais: álcool cetílico, colesterol, diidrocolesterol, lanosterol, diidrolanosterol,  $\gamma$ -lanosterol e agnosterol. A proporção de ácidos graxos totais é de cerca de 60%. Pode conter, no máximo, 0,02% de butil-hidroxitolueno como antioxidante.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Massa untuosa de cor amarela a parda, com leve odor característico, não desagradável ou rançoso.

Solubilidade. Insolúvel em água, porém absorve sem separação aproximadamente o dobro de seu peso de água. Pouco solúvel em etanol a frio mas solúvel a quente. Facilmente solúvel em éter e clorofórmio.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 38 °C a 44 °C, determinada na amostra previamente resfriada entre 8 °C e 10 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Introduzir em tubo de ensaio 5 ml de solução a 2% em clorofórmio e adicionar 2 ml de anidrido acético e 5 gotas de ácido sulfúrico, agitando após a adição de cada gota. Observar o aparecimento de coloração verde-esmeralda (colesterol) e fluorescência verde intensa (lanosterol).

B. Sobrepor cuidadosamente 1 ml de solução a 2% da lanolina em clorofórmio a 2 ml de ácido sulfúrico. Observar aparecimento de coloração vermelho-parda na zona de contato e fluorescência verde na camada sulfúrica.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Os ácidos livres presentes em 10 g necessitam de, no máximo, 2 ml de hidróxido de sódio 0,1 M para neutralização.

Alcalinidade. Dissolver 2 g da substância em 10 ml de éter etílico e adicionar 2 gotas de fenolftaleína SI: a solução não deve corar de vermelho.

Índice de iodo (V.3.3.10). 18 a 36, determinado em amostra de 0,78 a 0,82 g.

Determinação de pesticidas

Vidraria

Toda a vidraria utilizada para a determinação de pesticidas deve passar pelo seguinte procedimento, para eliminar qualquer interferente:

- mergulhar a vidraria por 24 horas em solução detergente livre de fosfato;
- lavar com água e então água deionizada para remover todo o resíduo do detergente;
- lavar após com acetona, após hexano e deixar secar;
- os recipientes de vidro para a análise de pesticidas devem ser utilizados somente para este fim.

Isolamento do pesticida por destilação de varredura

Preparação do Florisil: transferir, aproximadamente, 250 g de Florisil para becker e lavar com auxílio de 3 porções de 750 ml de água (primeira vez do uso). Retirar a água e colocá-lo em cápsula de porcelana. Aquecer em estufa a 100 °C por 24 horas e logo após, em mufla a 600 °C, por 2 horas, para ativa-lo. Transferir o Florisil diretamente para uma estufa a 100 °C e deixar esfriar por 30 minutos. Deixar em repouso por 48 horas em frasco provido de tampa. Esse reagente poderá ser utilizado por duas semanas, após este prazo, reativa-lo pelo aquecimento a 600 °C por 2 horas.

Antes da utilização, desativar o florisil pela adição de 1% de água. Agitar por 15 minutos e deixar em repouso por 12 horas. Agitar 15 minutos antes do uso. O florisil desativado poderá ser utilizado por uma semana.

## Isolamento do pesticida

Pesar, aproximadamente, 40 g de lanolina seca e transferir para becker de 100 ml e fundir a amostra em estufa a 105 °C. Transferir a amostra, ainda quente, para seringa previamente aquecida a 105 °C, pesar, e carregar o tubo de fracionamento através da injeção da amostra. Pesar a seringa vazia. Ligar o equipamento de destilação por varredura e mantê-lo aquecido a 200 °C, por 1 hora. Desconectar a linha de nitrogênio, remover os frascos coletores, colocar em um suporte vertical e conectar a eles, o reservatório de solvente do aparelho. Eluir os pesticidas dos frascos coletores utilizando 10 ml da solução contendo tolueno-propanol-2-ol-hexano (35:30:35).

Coletar o eluente em balão volumétrico de 20 ml e completar o volume com a mistura de solventes (solução A)

Analisar os resíduos de pesticidas usando detector de captura de elétron e termo iônico.

## Organoclorados

O limite de detecção: 0,01 ppm (m/m)

Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.2.17.5) utilizando cromatógrafo a gás provido de um detector de captura de elétrons; coluna de sílica de 60 m de comprimento e 0,025 mm de diâmetro interno, preenchida com 95 % de dimetil e 5 % de difenil polisiloxano com espessura do filme de 0,25 µm; uma coluna de sílica desativada de 4,5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno é colocada na frente da coluna principal como um intervalo de retenção (coluna de guarda); a temperatura da coluna deve ser mantida a 75 °C por 1 minuto, e deve então ser elevada, em velocidade de 4 °C por minutos para 275 °C e finalmente a temperatura deve ser elevada, a uma velocidade de 1°C por minuto para 286 °C e mantida por 15 minutos; temperatura do injetor a 300 °C e temperatura do detector a 350 °C; utilizar nitrogênio como gás de arraste; com fluxo de 30 ml por minuto.

Solução referência A1: transferir 500 µl de cada um dos padrões de pesticida (10 ppm) descrito na Tabela 1 para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ciclohexano.

Solução referência A2: transferir 500 µl de cada um dos padrões de pesticida (10 ppm) descritos na Tabela 1 para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ciclohexano.

Solução referência B1: Transferir 500 µl de cada pesticida padrão (10 ppm) solicitado (Tabela 1) para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ciclohexano.

Solução referência B2: Transferir 500 µl de cada pesticida padrão (10 ppm) solicitado (Tabela 1) para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ciclohexano.

Solução G: Transferir 100 µl de cada pesticida que compõe a Solução de referência G (Tabela 1) para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com ciclohexano.

Solução amostra: Coletar o eluente resultante do isolamento do pesticida da amostra em um balão volumétrico de 20 ml e completar o volume com a mistura de tolueno-propanol-2-ol-hexano (35:30:35).

Procedimento: injetar, separadamente volumes iguais (1 µl) das soluções de referência A1, A2, B1, B2, respectivamente, para a calibração do aparelho, solução G, para assegurar que o limite de detecção do método, e solução amostra, Registrar os cromatogramas. Injetar hexano, após cada amostra para remover o resíduo de pesticida.

Identificar os pesticidas através da comparação do cromatograma da solução amostra com as soluções de referência ou utilizando as informações da Tabela 2.

Quantificar os pesticidas através da fórmula:

$$\text{Teor de pesticidas} = \frac{C \times 100 \times A_a \times V}{A_p \times p \times R} \text{ ppm (p/p)}$$

Em que

C = concentração de pesticida na solução referência (0,5 ppm)

A<sub>a</sub> = área do pico de pesticida na solução teste

Ap = área do pico de pesticida na solução referência

p = peso (g) da amostra teste injetada

R = recuperação padronizada de pesticida (%)

V = volume (ml) da solução final da solução amostra

Organofosforados

Limite de detecção: 0,05 ppm (m/m).

Proceder conforme descrito em Cromatografia a gás (V.2.17.5) utilizando cromatógrafo a gás provido de um detector termoiônico; coluna de sílica fundida de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com 100 % de dimetil-polisiloxano com espessura do filme de 0,25 µm; uma coluna de sílica desativada de 4,5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno é colocada na frente da coluna principal como um intervalo de retenção; a temperatura da coluna deve ser ajustada para 90 °C, e deve ser elevada, em velocidade de 30 °C por min para 240 °C e mantida por 1 min; elevar, a uma velocidade de 0,2 °C por minuto para 241 °C e manter por 9 minutos; finalmente a temperatura deve ser elevada em uma velocidade de 25 °C por minuto para 300 °C e mantida por 2 minutos; temperatura do injetor a 300 °C e temperatura do detector a 200 °C; utilizar ar sintético e hidrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 100 ml por min e 2 ml por min respectivamente; ajustar a corrente da pérola do NPD afim de obter uma voltagem de 2 a 3 mV.

Solução referência OP1: transferir 500 µl de cada pesticida padrão (10 ppm) solicitado (Tabela 1) para balão volumétrico de 10 ml e completar o volume com ciclohexano

Solução H: transferir 100 µl de cada pesticida que compõe a Solução de referência H para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com ciclohexano. Essa solução equivalente ao limite de detecção do método. (Tabela 1)

Solução amostra. Coletar o eluente resultante do isolamento do pesticida da amostra em um balão volumétrico de 20 ml e completar o volume a solução de Mistura de solven tolueno- propanol-ol-hexano (V/V) (35:30:35).

Procedimento: injetar, separadamente, volumes iguais (1 µl) das soluções de referência OP1, OP2, H e solução amostra, registrar os cromatogramas. Injetar também uma amostra de hexano como branco, após cada amostra de resíduo de pesticida, para limpar a coluna. O desvio obtido entre as corridas para os pesticidas Diazinon e Ethion da Solução referência OP1, todos os pesticidas da Solução referência OP2 e amostra não poderá ser maior que 20%.

Identificar os pesticidas através da comparação do cromatograma da solução amostra com as soluções de referência ou usando as informações da Tabela 2.

Quantificar os pesticidas através da fórmula: a quantidade residual dos pesticidas é determinada em ppm, por peso de um determinado pesticida.

$$\text{Teor de pesticidas} = \frac{C \times 100 \times A_a \times V}{A_p \times p \times R} \text{ ppm } (p / p)$$

Em que

C = concentração de pesticida na solução referência (0,5 ppm)

Aa = área do pico de pesticida na solução teste

Ap = área do pico de pesticida na solução referência

p = peso (g) da amostra teste injetada

R = recuperação padronizada de pesticida (%)

V = volume (ml) da solução final da solução amostra

Substâncias solúveis em água. Aquecer, em banho-maria, 10 g com 50 ml de água, sob agitação constante, até que a lanolina se funda. A

gordura separa após o resfriamento. A camada aquosa não deve apresentar turvação ou aspecto leitoso. Conservar a camada aquosa.

Substâncias oxidáveis solúveis em água. A 10 ml da solução obtida no ensaio Substâncias solúveis em água, adicionar 50 µl de solução de permanganato de potássio 0,10 M. Não deve ocorrer descoloração dentro de 10 minutos.

Vaselina. Ferver 0,5 g em 40 ml de etanol desidratado. A solução deve ser límpida ou, no máximo, ligeiramente opalescente.

Cloreto. Ferver 20 ml de etanol com 1 g da substância sob refluxo. Esfriar, adicionar 1 ml de ácido nítrico 2 M, filtrar e adicionar 5 gotas de solução de nitrato de prata 1:50 em etanol. A turbidez eventualmente produzida não deve exceder àquela produzida pelo branco, ao qual tenha sido adicionado 0,5 ml de ácido clorídrico 0,02 M (0,035%).

Amônia. A 10 ml da solução obtida no teste Substâncias solúveis em água, adicionar 1 ml da solução de hidróxido de sódio M e ferver. Os vapores desprendidos não devem tornar vermelho o papel de tornassol umedecido.

Água. No máximo 0,5%. Dissolver 25 g. em 75 ml de mistura de solventes contendo 3 partes de clorofórmio e 2 partes de metanol. Completar o volume de 100 ml. Determinar o conteúdo de água em alíquota de 10 ml pelo método volumétrico (V.2.20.1). Fazer branco nas mesmas condições, com 10 ml da mistura de solventes e corrigir os resultados, se necessário.

Perda por dessecação (V.2.9). No máximo 0,5%. Aquecer 1 g da amostra a 100 °C - 105 °C, durante 1 hora.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Excipiente.

159.1

#### MEBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 a 400 nm, da solução amostra preparada no método A de Doseamento exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. A mancha principal obtida com a solução (1) 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 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 (V.1.2). Cumprir o teste.

pH (V.2.19). 4,0 a 7,5.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e ácido fórmico (90:5:5), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa, 50 µl 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 padrão, adicionar 1 ml de ácido fórmico, agitar até dissolução, completar para 10 ml com clorofórmio e homogeneizar.

Solução (3): transferir 1 ml da solução (2) para um balão volumétrico de 200 ml, completar com uma mistura de clorofórmio e ácido fórmico (9:1) e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a solução (1), diferente da mancha principal, não deve ser maior nem mais intensa que a mancha obtida com a solução (3).

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

A. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Transferir volume da amostra 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 isopropanol. Aquecer até leve fervura e filtrar. Esfriar e diluir em isopropanol 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 isopropanol (1:9) para o ajuste do zero. Calcular o teor de C16H13N3O3 na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Transferir volume da amostra contendo o 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 10% (V/V) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para um balão volumétrico de 100 ml. Extrair a camada aquosa com duas porções de 10 ml de clorofórmio, adicionar o extrato ao balão volumétrico, completar com isopropanol e misturar. Diluir, sucessivamente, em isopropanol até a concentração de 0,005% (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 10%, completar com isopropanol, homogeneizar, transferir 5 ml desta solução para um balão volumétrico de 100 ml, completar com isopropanol e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de C16H13N3O3 na amostra a partir das leituras obtidas.

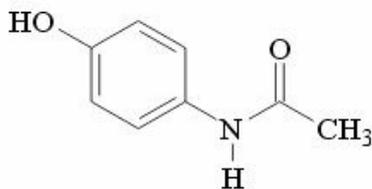
#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro âmbar, bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

Paracetamolum



C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151,17	05324.01-7
---	--------	------------

N-(4-hidroxifenil)acetamida

Contém, no mínimo 98,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. 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 (V.2.2): 168 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4) da amostra dessecada sobre sílica-gel, 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 paracetamol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14.-3), na faixa de 200 a 400 nm, da 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 padrão.

C. A 10 ml de uma solução a 1% (p/V) da amostra adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Deve desenvolver-se cor azul-violácea.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,3 a 6,5. Determinar na solução saturada.

Água (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (V.2.10). No máximo 0,1%.

Cloreto (V.3.2.1). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar e adicionar 1 ml de ácido nítrico 2 M. Prosseguir conforme descrito em Ensaio-limite para cloretos. No máximo 0,014% (140 ppm).

Sulfato (V.3.2.2). Agitar 1 g da amostra com 25 ml de água, filtrar quantitativamente para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em Ensaio-limite para sulfatos. No máximo 0,02% (200 ppm).

Sulfeto. 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 (V.3.2.3.-3 - Método II). Dissolver 1 g da amostra em mistura de 85 partes de acetona e 15 partes de água. Completar para 20 ml usando a mesma mistura de solventes. Transferir 12 ml da solução obtida para tubo de Nessler e proceder conforme descrito em

Ensaio-limite para metais pesados (V.3.2.3.-3). No máximo 0,002% (20 ppm).

Substâncias facilmente carbonizáveis. Dissolver 0,5 g da amostra em 5 ml de ácido sulfúrico. A cor da solução (V.2.12) não é mais intensa que a da solução padrão de cor A.

Aminofenol livre. Dissolver 0,5 g de amostra numa mistura de metanol-água (1:1) e completar o volume para 10 ml com a mesma mistura de solventes. Preparar 10 ml de solução padrão contendo 0,5 g de paracetamol padrão isento 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 contendo nitroprusside de sódio a 1% (p/V) e carbonato de sódio anidro a 1% (p/V), recentemente preparada. Homogeneizar e deixar em repouso durante 30 minutos. A solução problema não é mais corada de azul que a solução padrão.

Cloroacetanilida. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.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 GF254. Preparar placas com 0,5 mm de espessura. Utilizar como fase móvel mistura de clorofórmio-benzeno-acetona (65:10:25). Aplicar separadamente à placa, 100 µl da Solução (1) e 20 µl da Solução (2).

Solução (1): transferir 1 g da amostra para um tubo de centrífuga de 15 ml com tampa, adicionar 5 ml de éter etílico, agitar mecanicamente por 30 minutos e centrifugar a 1 000 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%.

#### DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 0,15 g da 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, 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 (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade 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%,1cm) = 715, em 257 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

#### XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Nitroprusside de sódio

Sinonímia - Pentaciano-nitrossilferrato (III) de sódio diidratado

Fórmula e massa molecular - Na<sub>2</sub>[é(CN)<sub>5</sub>(NO)].2H<sub>2</sub>O - 297,96

Descrição - cristais ou pó marrom-avermelhado, facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool.

## 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 oC. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14.-4), 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 padrão, 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 violácea que não muda para vermelha.

C. O ponto de fusão do resíduo obtido no teste A de Identificação é de, aproximadamente, 169 oC.

### CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.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 (V.2.14-3), em comparação com uma solução de paracetamol padrão 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<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> dissolvido no meio a partir das leituras obtidas.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

p-Aminofenol. Proceder conforme descrito em Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4), utilizando 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 µm); fluxo da fase móvel de 2 ml/minuto.

Fase móvel: preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,1 M utilizando como solvente mistura água-metanol-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 p-aminofenol em metanol 15% (V/V).

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl da solução (1) e da solução (2), registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A área do pico correspondente ao p-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 GF254, como suporte e mistura de clorofórmio-acetona-tolueno (65:25:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 200 µl da solução (1) e 40 µl 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 centrífuga de 15 ml com tampa de vidro esmerilhada. Adicionar 5 ml de éter etílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Centrifugar a 1 000 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 suficiente para produzir 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 Rf 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 Rf de maior valor.

#### DOSEAMENTO

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 (V.2.14.-3), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 715$ , em 257 nm.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

249

#### 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 diidratado). 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<sup>-</sup>), e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ou citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>-</sup>), em relação à quantidade indicada de cloreto de sódio, cloreto de potássio, e bicarbonato de sódio [ou citrato de sódio (anidro ou diidratado)]. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade rotulada 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). Podem conter aromatizantes, corretivos de sabor e, quando necessário, na quantidade mínima requerida, agentes que facilitam a solubilidade.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. Responde às reações do íon sódio (V.3.1.1).

B. Responde às reações do íon potássio (V.3.1.1).

C. Responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1).

D. Responde às reações do íon bicarbonato, se este estiver presente (V.3.1.1).

E. Responde às reações do íon citrato, se este estiver presente (V.3.1.1). Utilizar 3 a 5 gotas da solução reconstituída conforme indicado no rótulo e 20 ml da mistura de piridina e anidrido acético.

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 (V.2.9). Determinar em 1 g de amostra, 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 50,0 ml desta 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 de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 - 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Determinar o ângulo de rotação (V.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 e potássio

Solução estoque de sódio: transferir 14,61 g, exatamente pesados, de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C, por duas horas, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução estoque de potássio: transferir 18,64 g, exatamente pesados, de cloreto de potássio, previamente dessecado a 105 °C, por duas horas, para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução diluente de lítio: transferir 1,04 g de nitrato de lítio para balão volumétrico de 1 000 ml, adicionar um emulsificante não iônico adequado, completar o volume com água e homogeneizar.

Preparação padrão: transferir 5 ml de solução estoque de sódio e 5 ml de solução estoque de potássio para balão volumétrico de 500 ml e completar o volume com água. Transferir 5 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml, completar o volume com solução diluente de lítio e homogeneizar. Cada ml desta solução contém 11,50 µg de sódio (Na<sup>+</sup>) e 19,55 µg de potássio (K<sup>+</sup>).

Solução amostra de sódio: preparar solução da amostra em água, utilizando massa exatamente pesada, de modo a obter concentração de cerca de 0,23 mg de sódio (Na<sup>+</sup>) por mililitro (considerar que cada miligrama de cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e citrato de sódio equivale, respectivamente, a 0,393 mg, 0,274 mg e 0,234 mg de Na<sup>+</sup>). Se a solução estiver turva, filtrar em papel de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 - 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Transferir 5,0 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com solução diluente de lítio, de modo a obter concentração teórica de 11,5 µg/ml.

Solução amostra de potássio: preparar uma solução da amostra em água, utilizando massa exatamente pesada, de modo a obter concentração de cerca de 0,39 mg de potássio (K<sup>+</sup>) por mililitro (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio equivale a 0,524 mg de K<sup>+</sup>). Se a solução estiver turva, filtrar em papel de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativo mesh ASTM (20-35) 0,5 - 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Transferir 5,0 ml da solução resultante para balão volumétrico de 100 ml, e completar o volume com solução diluente de lítio, de modo a obter concentração teórica de 19,5 µg/ml.

Procedimento para sódio total: utilizando um fotômetro de chama, fazer ajuste do zero com a solução diluente de lítio e realizar as leituras de emissão da chama para a preparação padrão e para a solução amostra de sódio no comprimento de onda de emissão máxima de 589 nm, ou utilizar filtro adequado para sódio. Calcular a quantidade de sódio (Na<sup>+</sup>) presente na amostra a partir das leituras obtidas.

Procedimento para potássio: utilizando um fotômetro de chama, fazer ajuste do zero com a solução diluente de lítio e realizar as leituras de emissão da chama para a preparação padrão e para a solução amostra de potássio no comprimento de onda de emissão máxima de 766 nm, ou utilizar filtro adequado para potássio. Calcular a quantidade de potássio (K+) presente amostra a partir das leituras obtidas.

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 3 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 ( $\text{Cl}^-$ ) (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio e cloreto de sódio equivale, respectivamente, a 0,476 mg e 0,607 mg de  $\text{Cl}^-$ ) em 100 ml de água. Adicionar 1 ml de cromato de potássio SR e titular com nitrato de prata 0,1 M SV até que o cloreto de prata flocule e a mistura adquira coloração alaranjada. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto ( $\text{Cl}^-$ ).

Citrato (se presente)

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,1 g de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^-$ ), em 80 ml de ácido acético anidro (preparado pela mistura de 1,0 ml de anidrido acético a 100,0 ml de ácido acético glacial). Aquecer até cerca de 50 °C, esfriar, diluir para 100 ml com ácido acético anidro e logo em seguida esperar por 10 minutos. Titular potenciométricamente 20 ml desta solução com ácido perclórico 0,1 M SV. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,303 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^-$ ). Cada mg de citrato de sódio equivale a 0,643 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^-$ ).

#### 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.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Reidratante.

---

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Tartarato cúprico alcalino SR

Solução A: dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico cuidadosamente selecionados em água para 500 ml. Armazenar esta solução em recipientes bem fechados.

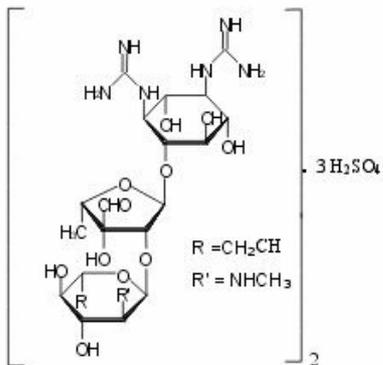
Solução B: dissolver 173 g de cristais de tartarato de potássio e sódio e 50 g de hidróxido de sódio em água para 500 ml. Armazenar esta solução em recipiente de plástico bem fechado.

Preparação - Misturar partes iguais das soluções A e B no momento do uso.

112

#### SULFATO DE ESTREPTOMICINA

Streptomycini sulfas



(C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> 7O <sub>12</sub> ) <sub>2</sub> .3H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1457,38	02808.02-1
---	---------	------------

Sulfato de O-2-desoxi-2-(metilamino)- $\alpha$ -L-glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O-5-desoxi-3-C-formil- $\alpha$ -L-lixofuranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-N,N'-bis(aminoiminometil)-D-estreptamina

Sulfato da substância antibiótica de função básica produzida pelo *Streptomyces griseus* (Krainsky) Waksman e Henrici ou produzida ou preparada por quaisquer outros processos. Apresenta potência de, no mínimo, 650  $\mu\text{g}$  e, no máximo, 850  $\mu\text{g}$  de estreptomicina por mg.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó microcristalino, branco, inodoro e muito higroscópico. Estável ao ar e à luz.

Solubilidade. Solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol, clorofórmio e éter.

#### IDENTIFICAÇÃO

- A. Dissolver 10 mg da amostra em 5 ml de água, adicionar 1 ml de hidróxido de sódio M e aquecer em banho-maria por 5 minutos. Resfriar, adicionar 2 ml de solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 M. Produz-se coloração violeta.
- B. Dissolver 0,1 g da amostra em 2 ml de água, adicionar 1 ml de solução a 10% (p/V) de 1-naftol em etanol e 2 ml de solução aquosa de hipoclorito de sódio 2% (p/V). Produz-se coloração avermelhada.
- C. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1-5).

#### ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 3 g da amostra em 10 ml de água. A solução obtida é límpida e praticamente incolor. Após 24 horas de repouso, entre 15 oC e 20 oC, não apresenta precipitado ou partículas em suspensão.

pH (V.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 20% (p/V) de estreptomicina.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a vácuo, por 3 horas. No máximo 5%.

Metais pesados (V.3.2.3 - Método I). Determinar no resíduo obtido em Cinzas sulfatadas. No máximo 0,002% (20 ppm).

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 1%. Determinar em 1 g de amostra.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Sulfato de estreptomicina destinado à produção de preparação parenteral cumpre os seguintes testes:

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Pirrogênios (V.5.1.2.). Método alternativo. Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de estreptomicina, na concentração de 10 mg/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,25 UE/mg de estreptomicina.

Toxicidade (V.5.1.3). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml de solução contendo 2 mg/ml de estreptomicina, por camundongo, pela via intravenosa.

#### DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir:

A. Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico por difusão em ágar (V.5.2.17-5).

B. Por espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Preparar solução amostra e 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 a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal 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 procedendo conforme descrito anteriormente, a partir de "Adicionar a cada balão 1 ml ...". Medir as absorvâncias em 520 nm (V.2.14-3), utilizando branco para ajuste do zero do aparelho. Calcular a potência em  $\mu\text{g}/\text{mg}$  de C<sub>12</sub>H<sub>39</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub> na amostra, a partir das leituras obtidas e da potência do padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade, à temperatura ambiente.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

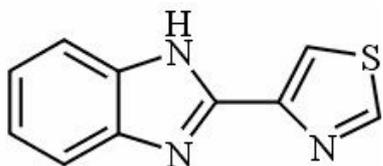
#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

211

#### TIABENDAZOL

Tiabendazolum



C10H7N3S	201,25	06665.01-2
----------	--------	------------

2-(1,3-Tiazol-4-il)-1H-benzimidazol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S, em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em clorofórmio, em etanol e em éter etílico. Dissolve-se em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 296 °C a 303 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de 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 do tiabendazol padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar 25 mg da amostra, dissolver em ácido clorídrico 0,1 M e diluir, sucessivamente, no mesmo solvente até obter concentração de 0,0005% (p/V). O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3) desta solução exhibe máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente.

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 dicloridrato de dimetil p-fenilenodiamina e agitar até dissolver. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó, misturar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 ml de solução recém preparada de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul ou azul-violeta.

#### ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizar sílica-gel HF254, 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 padrão 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 no cromatograma obtida com a solução (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a solução (4) (1,0%). Apenas uma mancha é mais intensa que a obtida no cromatograma com a solução (5) (0,4%).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

Água (V.2.20.1). No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,15 g da amostra em 30 ml ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente (V.3.4.5) ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) 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.

212

UVA-URSI

Uvae ursi folium

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Sprengel - ERICACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas inteiras e secas contendo, no mínimo, 5,5% de derivados de hidroquinonas expressos em arbutina.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

Arbutus uva-ursi L.

#### SINONÍMIA VULGAR

Uva-ursina.

#### CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem odor levemente aromático, semelhante ao do chá e sabor adstringente e um tanto amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas inteiras, coriáceas, rígidas e quebradiças, obovaladas, oblongo-espauladas ou elípticas, de 1,2 cm a 3,0 cm de comprimento e 0,5 cm a 1,5 cm de largura; ápice obtuso ou arredondado, às vezes aparentemente emarginado, margens inteiras e levemente revolutas, base cuneiforme e atenuada em um curto pecíolo, de 0,3 cm a 0,5 cm de comprimento. Face adaxial de cor verde escura ou verde-oliva a castanho-esverdeado, glabra e brilhante, cerosa, finamente reticulada, com nervuras fortemente depressas. Face abaxial verde-amarelada a verde-pálido-acinzentada, glabra a levemente pubescente em folhas jovens, com tricomas pequenos e simples no pecíolo e sobre as nervuras principal e secundárias. As nervuras são finamente reticuladas, mais salientes na face abaxial do que na adaxial, sendo as principais escuras. Fratura curta.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal as células da face adaxial da epiderme da lâmina foliar são poligonais-retilíneas a retangulares. Nesta mesma vista, a face abaxial da epiderme exibe células poligonais, menores do que as da face adaxial, apresentando estômatos ciclocíticos com 6 a 11 células subsidiárias, cujas células-guarda têm tamanho muito maior (cerca de 40 µm a 50 µm de comprimento) do que aquelas. São visíveis gotas de lipídios. A cutícula, na face adaxial, é lisa e muito espessa e pode apresentar fendas irregulares que chegam à parede periclinal externa das células da epiderme. Na face abaxial, a cutícula mostra-se interrompida por espaços circulares correspondentes aos poros dos estômatos. Em secção transversal, a face adaxial da epiderme é formada por células achatadas. As paredes periclinais externas são mais espessas do que as anticlinais, possuindo espessamento cuticular considerável. Os campos de pontoações primários raramente são visíveis. São visíveis gotas de lipídios e não ocorrem estômatos. A face abaxial da epiderme, em secção transversal, mostra cutícula espessa, a qual é interrompida pela abertura dos estômatos. O átrio externo é muito grande. Às vezes, a antecâmara está recoberta de cera. As folhas jovens podem apresentar, na epiderme abaxial, tricomas tectores unicelulares cônicos, freqüentemente curvos. O mesofilo apresenta simetria dorsiventral, é muito rico em cristais prismáticos de oxalato de cálcio e é formado por 3 a 5 camadas de células paliçádicas, tendo cada camada espessura diferente, dando ao tecido um aspecto algo irregular. O parênquima esponjoso possui células braciiformes, frouxas, onde se distribuem feixes vasculares secundários e terciários. Estes são revestidos de fibras, acompanhadas de extensão de bainha parenquimática, para ambas as faces, formada por células alongadas no sentido longitudinal, contendo cristais isolados. A nervura principal é plano-convexa do tipo colateral, em arco aberto, apresentando, em ambas as faces, um colênquima angular bem desenvolvido, com numerosos cristais prismáticos de oxalato de cálcio. O floema apresenta células parenquimáticas com muitos cristais, possui grande número de camadas e é limitado por algumas fibras. O pecíolo, em secção transversal, é plano-convexo, apresentando cutícula bastante espessa, epiderme com tricomas simples, estômatos e células fundamentais com as paredes periclinais externas espessas. O parênquima fundamental possui células com paredes espessadas e preenche quase que a totalidade desta região, exceto nas porções laterais do feixe vascular maior, onde encontra-se o aerênquima. Este tecido distribui-se geralmente mais próximo à face adaxial e possui células semelhantes ao parênquima fundamental, porém, de maior volume. Ocorrem de um a três feixes vasculares, sendo o central bem mais desenvolvido do que os demais e do tipo colateral fechado. Compostos fenólicos são encontrados no parênquima fundamental, aerênquima, floema e, em menor quantidade, no xilema; a maior concentração ocorre no colênquima, que ocupa toda a região subepidérmica. Por adição de solução de cloreto férrico SR os tecidos coram de negro-azulado.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração amarela a oliva-claro, raro verde-escura; fragmentos de cutícula isolada e com fendas; cutícula com interrupções, de forma circular, nos locais onde ocorrem os estômatos; fragmentos de células epidérmicas mostrando a espessa cutícula são comuns; fragmentos de epiderme com células poligonais de paredes espessas sem estômatos, caracterizando a face adaxial ou fragmentos com estômatos ciclocíticos, como descritos para a face abaxial; células da epiderme da face abaxial menores do que as da face adaxial, quando em vista frontal; paredes anticlinais com campos de pontoações primários pouco visíveis; tricomas simples, unicelulares, curtos, retos ou sinuosos ou seus fragmentos; fragmentos da epiderme da face abaxial em vista frontal podem mostrar cicatrizes da base dos tricomas; sob a epiderme, freqüentemente ficam visíveis restos de células clorofiladas; fragmentos da lâmina em secção transversal inteiros são raros; ocasionalmente são visíveis os parênquimas paliádico e esponjoso, contendo pigmentos castanho-alaranjados; fragmentos das nervuras principal e secundárias em secção transversal com pigmentos; fragmentos de feixes vasculares mostrando elementos helicoidais, unidos a fibras estreitas e lignificadas, associadas com fibras cristalíferas contendo prismas monoclínicos de oxalato de cálcio, de até 30 µm de comprimento; cristais prismáticos de oxalato de cálcio, em células parenquimáticas dos feixes vasculares ou livres, de tamanho variável, os menores freqüentemente formando pequenos agrupamentos; grupos de fibras de paredes espessas, lignificadas e com poucas pontoações, são freqüentemente associados a células parenquimáticas contendo prismas de oxalato de cálcio; grupos de traqueídes e elementos de vaso; fibras isoladas, de forma irregular com pontoações conspícuas; fragmentos de células com substância pardo-amarelada, que por adição de solução de cloreto férrico SR, cora de negro-azulado.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e acetato de etila, clorofórmio, ácido fórmico e água (90:19:12:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µl da solução (1) e 3 µl da solução (2), preparadas recentemente, descritas a seguir.

Solução (1): transferir cerca de 0,5 g da droga pulverizada para balão de fundo redondo. Acrescentar 5 ml de mistura de metanol e água (1:1). Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 10 minutos. Filtrar para um balão volumétrico de 5 ml, lavando o filtro com a mesma mistura de solventes. Resfriar à temperatura ambiente e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 5 mg de arbutina, 5 mg de ácido gálico e 5 mg de hidroquinona em 2 ml de metanol, separadamente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e recolocá-la na cuba para desenvolver novamente. Secar até total evaporação do ácido fórmico. Nebulizar com 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 1% (p/V) em metanol e colocar a placa sob vapor de amônia. O cromatograma da solução (1) apresenta uma mancha de coloração entre azul e violeta correspondente à arbutina (Rf de aproximadamente 0,30), outra na metade superior da placa, de coloração variando de marrom a cinza escuro correspondente ao ácido gálico (Rf de aproximadamente 0,90) e uma mancha marrom acima daquela do ácido gálico, fracamente observada, correspondente à hidroquinona (Rf de aproximadamente 0,95).

B. Misturar 0,1 g da droga pulverizada com 10 ml de ácido clorídrico SR e aquecer até ebulição. Resfriar e transferir para um funil de separação. Extrair com 10 ml de éter etílico. Transferir a fração etérea para erlenmeyer e deixar em banho-maria com uma lâmina de microsublimação. O sublimado, por adição de 0,5 ml de nitrato de prata amoniacal SR, se colore de preto.

## ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 5%, como fragmentos de ramos.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 9%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 5%.

## DOSEAMENTO

### Derivados de hidroquinona

Transferir, exatamente, 0,4 g da droga pulverizada para balão de fundo redondo. Acrescentar 50 ml de água e aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 30 minutos. Esfriar e transferir para balão volumétrico de 250 ml e completar o volume com água. Após sedimentação, transferir 5 ml do sobrenadante para funil de separação e acrescentar 45 ml de água, 1 ml de aminopirazolona a 2% (p/V) em água, 0,5 ml de nitrato de prata amoniacal SR e 1 ml de ferricianeto de potássio a 8% (p/V) em água. Agitar, deixar em repouso por 5 minutos e extrair com 25 ml de clorofórmio. Filtrar a fase clorofórmica em algodão previamente embebido em clorofórmio e transferir para um balão volumétrico de 100 ml. Repetir a extração com três porções de 25 ml de clorofórmio. Reunir as frações clorofórmicas no mesmo balão

volumétrico e completar o volume com clorofórmio. Medir a absorvância em 455 nm (V.2.14-3), utilizando clorofórmio para ajuste do zero. O conteúdo em derivado de hidroquinona é calculado como arbutina anidra, com absorvância específica A (1%, 1cm) = 648, de acordo com a equação:

$$\% \text{ arbutina} = \frac{A \times 500}{648 \times m}$$

Em que

A = absorvância medida;

m = massa da droga considerando a determinação de água (g).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

#### XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Nitrato de prata amoniacal SR

Preparação - Transferir 2,5 g de nitrato de prata para balão volumétrico de 100 ml e adicionar 80 ml de água. Gotejar, sob agitação, hidróxido de amônio 6 M até que o precipitado se solubilize. Completar o volume com água.

#### LEGENDAS

Figura 1: *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel - A. variação da lâmina foliar: obovalada, oblongo-espatalada ou elíptica; B. detalhe da nervação foliar da face adaxial de um segmento da lâmina, em vista frontal, indicado em A; C. região da nervura principal em secção transversal; ab: face abaxial; ad: face adaxial; co: colênquima; ct: cutícula; es: estômato; f: floema; ic: idioblasto cristalífero; pj: parênquima esponjoso; pp: parênquima paliçádico; x: xilema. Escalas e correspondências: 2 cm (A), 0,1 cm (B) e 100 µm (C).

Figura 2: *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengel - A. células epidérmicas da face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal; B. células epidérmicas da face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal, com estômatos ciclocíticos; cfe: célula fundamental epidérmica; cg: célula-guarda; csb: célula subsidiária; es: estômato; os: ostíolo; po: poro; C. aspecto geral da região do pecíolo, em secção transversal; ae: aerênquima; co: colênquima; ep: epiderme; f: floema; pf: parênquima fundamental; x: xilema; D. detalhe de uma porção do pecíolo, em secção transversal, assinalado em C; ae: aerênquima; co: colênquima; ct: cutícula; ep: epiderme; f: floema; pf: parênquima fundamental; x: xilema; E. detalhe de um elemento de vaso com espessamento helicoidal; F. detalhe de células parenquimáticas e prismas de oxalato de cálcio; ic: idioblasto cristalífero. Escalas e correspondências: 100 µm (A, B, D), 200 µm (C), 10 µm (E) e 20 µm (F).

#### ÍNDICE

A		
Absorção atômica, espectrofotometria	V.2.13	(1988)
Ação, uso e doses	IV	(1988)
Acetaldeído a 100%	XII.2	(1988)
Acetato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Acetato de amônio	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 M	XII.2	(1988)
Acetato de celulose	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) triidratado	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II) SR	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina	XII.2	(1988)

Acetato de clorexidina 0,1%	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona	XII.2	(1988)
Acetato de etila	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR	XII.2	(1988)
Acetato de potássio	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona	XII.2	(1988)
Acetato de sódio	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR	XII.2	(1988)
Acetato de uranila	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR	XII.2	(1988)
Acetato de zinco	XII.2	(1988)
Acetazolamida	259	(2005)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos.	V.3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Acetilacetona	XII.2	(1988)
Acetona	XII.2	(1988)
Acetona desidratada	XII.2	(1988)
Aciclovir.	172	(2002)
Aciclovir, comprimidos	172.1	(2002)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 M	XII.2	(1988)
Ácido acético M	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 M	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 M	XII.2	(1988)
Ácido acético SR	XII.2	(1988)
Ácido acetilsalicílico	173	(2002)
Ácido acetilsalicílico, comprimidos	173.1	(2005)
Ácido ascórbico	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico	129	(2001)
Ácido ascórbico, comprimidos	129.1	(2002)
Ácido ascórbico, solução injetável	129.2	(2002)
Ácido benzóico	XII.2	(1988)
Ácido bórico	XII.2	(1988)
Ácido bórico	260	(2005)
Ácido bórico, solução saturada	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico diluído	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 M	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico M SV	XII.3	(2000)
Ácido clorídrico 2 M	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico SR	XII.2	(1988)

Ácido crômico	XII.2	(1988)
Ácido edético	XII.2	(1988)
Ácido esteárico	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico SR	XII.2	(1988)
Ácido fórmico	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% em n-propílico	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico 6 M	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico SR	XII.2	(1988)
Ácido p-hidroxibenzóico	XII.2	(1988)
Ácido iopanóico	213	(2003)
Ácido iopanóico, comprimidos	213.1	(2003)
Ácido láctico	214	(2003)
Ácido metafosfórico	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético SR	XII.2	(1988)
Ácido nítrico	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante	XII.2	(1988)
Ácido nítrico M	XII.2	(1988)
Ácido nítrico SR	XII.2	(1988)
Ácido oxálico	XII.2	(1988)
Ácido oxálico SR	XII.2	(1988)
Ácido perclórico	XII.2	(1988)
Ácido perclórico M	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 M SV em ácido acético glacial	XII.3	(2000)
Ácido perclórico SR	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico	XII.2	(1988)
Ácido salicílico	XII.2	(1988)
Ácido sórbico	2	(1996)
Ácido sulfanílico	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico SR	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico M SV	XII.3	(2000)
Ácido sulfuroso	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético	XII.2	(1988)
Ácido undecilênico	215	(2003)
Adenina	261	(2005)
Adenosina	262	(2005)
Ágar	XII.2	(1988)
Ágar	130	(2001)
Água	263	(2003)
Água, determinação	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades	IV	(1988)
Água de bromo SR	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono	XII.2	(1988)
Águas aromáticas	IV	(1988)

Água purificada	263	(2005)
Água para injetáveis	264	(2005)
Alanina	265	(2005)
Alaranjado de metila I	XII.I	(1988)
Alaranjado de xilenol I	XII.I	(1988)
Albendazol	131	(2001)
Albendazol, comprimidos	131.1	(2001)
Albendazol, suspensão oral	131.2	(2001)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Alçaçuz	75	(2000)
Álcool, determinação	V.3.4.8	(1988)
Álcool etílico	266	(2005)
Álcool isopropílico	XII.2	(1988)
Álcool n-propílico	XII.2	(1988)
Algodão hidrófilo	216	(2003)
Alho	267	(2005)
Alizarina I	XII.I	(1988)
Allura red AC (veja vermelho 40)	73	(1996)
Alopurinol	132	(2001)
Alopurinol, comprimidos	132.1	(2001)
Alumínio, ensaio-limite	V.3.2.10	(2001)
Alumínio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Alumínio, titulação por complexometria	V.3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185	XII.2	(1988)
Amaranto	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio	4	(1996)
Amarelo alimento 3 (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Amarelo alimento 4 (veja tartrazina)	70	(1996)
Amarelo crepúsculo	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I	XII.I	(1988)
Amarelo de dimetila I	XII.I	(1988)
Amarelo de metanila I	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I	XII.I	(1988)
Amarelo titan I	XII.I	(1988)
Ambiente, animais de laboratório	XIII.2.2	(1988)
Amido	7	(1996)
Amido I	XII.I	(1988)
Amido SR	XII.2	(1988)
Amido iodetado	XII.1	(1988)
Amido solúvel	XII.2	(1988)
Amidos	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Aminoácidos, análise	V.3.4.9	(1988)
Aminofenazona	XII.2	(1988)
Aminofilina	174	(2002)
Aminofilina, comprimidos	278	(2002)
Amiodarona, cloridrato de	278	(2003)
Amitriptilina, cloridrato de	279	(2005)

Amitriptilina (cloridrato), cápsulas de	279.1	(2005)
Amitriptilina (cloridrato), comprimidos de	279.2	(2005)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite	V.3.2.6	(1988)
Amônia 6 M	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada	XII.2	(1988)
Amônia SR	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal	V.4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais	V.4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada	76	(2001)
Amoxicilina triidratada, cápsulas	76.1	(2001)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral	76.2	(2001)
Ampicilina	77	(2001)
Ampicilina, cápsulas	77.1	(2001)
Ampicilina, comprimidos	77.2	(2001)
Ampicilina, pó para suspensão oral	77.3	(2001)
Ampicilina sódica	78	(2001)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável	78.1	(2001)
Ampicilina triidratada	79	(2001)
Ampicilina triidratada, cápsulas	79.1	(2001)
Ampicilina triidratada, comprimidos	79.2	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável.	79.3	(2001)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral	79.4	(2001)
Análise de aminoácidos	V.3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos	V.4.2	(1988)
Análise de solubilidade por fases	V.2.21	(1988)
Análise de variância	VI.5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para	V.4.1.1	(2000)
Anexos	XIII	(1988)
Anidrido acético	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR	XII.2	(1988)
Animais de laboratório	XIII.2	(1988)
Anis-doce	80	(2000)
Anisaldeído	XII.2	(1988)
Anisaldeído, solução	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos	XIII.I	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico	V.5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística	VI.10.2	(1988)
Antimoniato de meglumina	175	(2002)
Antimoniato de meglumina, solução injetável	175.1	(2002)

Antimônio(III), reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento	VI.5.I	(1988)
Aparelhos volumétricos	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite	V.3.2.5	(1988)
Asparagina	XII.2	(1988)
Atenolol	268	(2005)
Atenolol, comprimidos	268.1	(2005)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais	V.4.2.13	(2000)
Atropina, sulfato de	170	(2001)
Atropina (sulfato), solução injetável	170.1	(2001)
Avaliação física e química, recipientes de vidro	IX.2.I	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro	IX.2.I	(1988)
Azatioprina	217	(2003)
Azatioprina, comprimidos	217.1	(2003)
Azitromicina	218	(2003)
Azitromicina, cápsulas	218.1	(2003)
Azitromicina, pó para suspensão oral	218.2	(2003)
Azul alimento 1 (veja indigotina)	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante)	8	(1996)
Azul brilhante	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio	9	(1996)
Azul de bromofenol I	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I	XII.I	(1988)
Azul de hidroxinaftol I	XII.I	(1988)
Azul do nilo A1	XII.I	(1988)
Azul de oracet BI	XII.I	(1988)
Azul de timol I	XII.I	(1988)
<b>B</b>		
Bacitracina zíncica	269	(2005)
Badiana	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor	IV	(1988)
Barbatimão	176	(2002)
Barbital	XII.2	(1988)
Barbital sódico	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bário, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bário SRA	XII.2	(1988)
Beladona	10	(1996)
Benzeno	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina	82	(2001)
Benzilpenicilina benzatina estéril, pó para suspensão injetável	82.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica	83	(2001)
Benzilpenicilina potássica estéril, pó para solução injetável	83.1	(2005)
Benzilpenicilina procaína	84	(2001)
Benzilpenicilina procaína estéril, pó para suspensão injetável	84.1	(2005)

Benzilpenicilina sódica	85	(2001)
Benzilpenicilina sódica estéril, pó para solução injetável	85.1	(2001)
Benznidazol	177	(2002)
Benzoato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Benzoato de benzila	178	(2002)
Benzoato de benzila, loção	178.1	(2002)
Benzoilmetronidazol	179	(2002)
Benzoilmetronidazol, suspensão oral	179.1	(2002)
Bicarbonato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio	XII.2	(1988)
Bicarbonato de sódio	133	(2001)
Biftalato de potássio	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio 0,05 M	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos	V.5	(1988)
Biperideno, cloridrato de	140	(2001)
Biperideno (cloridrato), comprimidos	140.1	(2001)
Bismuto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bissulfito de sódio	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento	VI.2.1	(1988)
Blue EGS (veja azul brilhante)	8	(1996)
Boldo	11	(1996)
Borato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Borato de sódio	270	(2005)
Bordeau S (veja amaranço)	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Bromazepam	180	(2002)
Bromazepam, comprimidos	180.1	(2005)
Brometo, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Brometo de sódio	219	(2003)
Brometo de iodo SR	XII.2	(1988)
Brometo de potássio	XII.2	(1988)
Bromo	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial	XII.2	(1988)
Butanol-1	XII.2	(1988)
Bupivacaína, cloridrato de	90	(2000)
Bupivacaína (cloridrato), solução injetável	90.1	(2000)
Bupivacaína (cloridrato) e glicose, solução injetável	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável	12.2	(1996)
C		
Calciferol	XII.2	(1988)
Cálcio, ensaio-limite	V.3.2.7	(2001)
Cálcio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cálcio SRA	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)

Calcona I	XII.1	(1988)
Calêndula	134	(2001)
Camomila	13	(1996)
Canela-do-ceilão	86	(2000)
Capim-limão	220	(2003)
Cápsulas	IV	(1988)
Cápsulas		
Amitriptilina, cloridrato de	279.1	(2005)
Amoxicilina triidratada	76.1	(2001)
Ampicilina	77.1	(2001)
Ampicilina triidratada	79.1	(2001)
Azitromicina	218.1	(2003)
Cefadroxila	270.1	(2005)
Clofazimina	16.1	(1996)
Cloridrato de amitriptilina	279.1	(2005)
Cloridrato de fluoxetina	280.1	(2005)
Cloridrato de tetraciclina	187.1	(2002)
Diazepam		
Fluconazol	287.1	(2005)
Fluoxetina, cloridrato de	280.1	(2005)
Indinavir, sulfato de	313.1	(2003)
Nifedipino	53.1	(1996)
Nitrofurantoína	241.2	(2003)
Sulfato de indinavir	313.1	(2005)
Teofilina	315.1	(2005)
Tetraciclina, cloridrato de	187.1	(2002)
Captopril	181	(2002)
Captopril, comprimidos	181.1	(2002)
Carbamazepina	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Carbonato de amônio	XII.2	(1988)
Carbonato de amônio SR	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio	135	(2001)
Carbonato de sódio anidro	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose (veja carmelose)	V.2.17.6	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna	V.2.17.6	(1988)
Carmim da cochonilha	14	(1996)
Carmines (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Carqueja	182	(2005)
Carragenina	183	(2002)
Cáscara sagrada	15	(1996)
Castanha-da-índia	221	(2003)
Cefadroxila	271	(2005)

Cefadroxila, cápsulas	271.1	(2005)
Cefadroxila, comprimidos	271.2	(2005)
Cefadroxila, pó para suspensão oral	271.3	(2005)
Cefazolina sódica	222	(2003)
Cefazolina sódica, pó para solução injetável	222.1	(2003)
Cefalinas	XII.2	(1988)
Cefoxitina sódica	223	(2003)
Cefoxitina sódica, pó para solução injetável	223.1	(2003)
Celulose	V.2.17.6	(1988)
Celulose F254	V.2.17.6	(1988)
Celulose G	V.2.17.6	(1988)
Celulose microcristalina	V.2.17.6	(1988)
Centela	89	(2000)
Cetoconazol	272	(2005)
Cetoconazol, comprimidos	272.1	(2005)
Chumbo,ensaio-limite	V.3.12	(2005)
Chumbo, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Chumbo SRA	XII.2	(1988)
Chumbo,titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 (veja azul brilhante)	8	(1996)
CI Food Blue 1 (veja indigotina)	34	(1996)
CI Food Red 14 (veja eritrosina)	24	(1996)
CI Food Red 17 (veja vermelho 40)	73	(1996)
CI Natural Green 3 (veja clorofilina cuprosódica)	17	(1996)
CI Natural Red 4 (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cianeto de potássio	XII.2	(1988)
Cicloexano	XII.2	(1988)
Cimetidina	136	(2005)
Cimetidina, comprimidos	136.1	(2001)
Cimetidina, solução injetável	136.2	(2001)
Cineol em drogas vegetais, determinação de	V.4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais	V.4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas (resíduos por incineração) determinação	V.2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais	V.4.2.4	(2000)
Ciprofloxacino	137	(2001)
Ciprofloxacino, solução injetável	137.1	(2005)
Ciprofloxacino, cloridrato	141	(2001)
Ciprofloxacino (cloridrato), comprimidos	141.1	(2005)
Ciprofloxacino (cloridrato), solução oftálmica	141.2	(2005)
Citrato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Citrato de lítio	224	(2003)
Citrato de potássio	273	(2005)
Citrato de sódio	XII.2	(1988)
Claritromicina	225	(2005)

Claritromicina, comprimidos	225.1	(2003)
Claritromicina, pó para suspensão oral	225.2	(2003)
Clofazimina	16	(2005)
Clofazimina, cápsulas	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio	274	(2005)
Cloreto de amônio	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de bário	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio diidratado	275	(2005)
Cloreto de cálcio hexaidratado	276	(2005)
Cloreto de cálcio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II)	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (veja cloreto de mercúrio (II))	XII.2	(1988)
Cloreto de metileno	XII.2	(1988)
Cloreto de metilosanilínio I	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio	138	(2001)
Cloreto de potássio, solução saturada	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio	139	(2001)
Cloreto de sódio 0,9%	XII.2	(1988)
Cloreto de zinco	277	(2005)
Cloreto estanoso	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR	XII.2	(1988)
Cloreto férrico	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR	XII.2	(1988)
Cloretos, ensaios-limite	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de amiodarona	278	(2005)
Cloridrato de amitriptilina	279	(2005)
Cloridrato de amitriptilina, cápsulas	279.1	(2005)
Cloridrato de amitriptilina, comprimidos	279.2	(2005)
Cloridrato de biperideno	(2001)	
Cloridrato de biperideno, comprimidos	(2001)	
Cloridrato de bupivacaína	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável	90.2	(2000)
Cloridrato de ciprofloxacino	(2001)	

Cloridrato de ciprofloxacino, comprimidos	(2005)	
Cloridrato de ciprofloxacino, solução oftálmica	(2005)	
Cloridrato de difenidramina	18	(1996)
Cloridrato de difenidramina, comprimidos	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral	18.2	(1996)
Cloridrato de dopamina	226	(2003)
Cloridrato de etambutol	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos	19.1	(1996)
Cloridrato de fluoxetina	280	(2005)
Cloridrato de fluoxetina, cápsulas	280.1	(2005)
Cloridrato de fluoxetina, comprimidos	280.2	(2005)
Cloridrato de flurazepam	184	(2002)
Cloridrato de flurazepam, comprimidos	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina	185	(2002)
Cloridrato de hidralazina, comprimidos	185.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina, solução injetável	185.2	(2002)
Cloridrato de hidroxilamina	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR	XII.2	(1988)
Cloridrato de metoclopramida	142	(2001)
Cloridrato de metoclopramida, comprimidos	142.1	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução injetável	142.2	(2003)
Cloridrato de metoclopramida, solução oral	142.3	(2003)
Cloridrato de pilocarpina	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica	20.1	(2000)
Cloridrato de piridoxina	227	(2003)
Cloridrato de piridoxina, comprimidos	227.1	(2003)
Cloridrato de prometazina	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral	21.3	(1996)
Cloridrato de propranolol	(2001)	
Cloridrato de propranolol, comprimidos	(2001)	
Cloridrato de ranitidina	186	(2002)
Cloridrato de ranitidina, comprimidos	186.1	(2002)
Cloridrato de sertralina	228	(2003)
Cloridrato de sertralina, comprimidos	228.1	(2003)
Cloridrato de tetraciclina	187	(2002)
Cloridrato de tetraciclina, cápsulas	187.1	(2002)
Cloridrato de tiamina	188	(2002)
Cloridrato de tiamina, comprimidos	188.1	(2002)
Cloridrato de verapamil	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável	22.2	(1996)
Clorobenzeno	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica (veja clorofilina cupro-sódica).	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica	17	(1996)
Cobaltinitrito de sódio	XII.2	(1988)
Cobre	XII.2	(1988)
Cobre SRA	XII.2	(1988)

Cobre(II), reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cochineal Red A (veja ponceau 4R)	59	(1996)
Coentro	189	(2002)
Colchicina	190	(2002)
Colchicina comprimidos	190.1	(2002)
Colírios	IV.	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método	V.3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores	III	(2001)
Complexométricas, titulações	V.3.4.4	(1988)
Compressa de gase	229	(2003)
Comprimidos	(1988)	
Comprimidos		
Aciclovir	172.1	(2002)
Ácido acetilsalicílico	173.1	(2005)
Ácido ascórbico	129.1	(2002)
Ácido iopanóico	213.1	(2003)
Albendazol	131.1	(2001)
Alopurinol	132.1	(2001)
Aminofilina	174.1	(2002)
Amitriptilina, cloridrato de	279.2	(2005)
Ampicilina	77.2	(2001)
Ampicilina triidratada	79.2	(2001)
Atenolol	268.1	(2005)
Azatioprina	217.1	(2003)
Biperideno, cloridrato de .	140.1	(2001)
Butilbrometo de escopolamina	12.1	(1996)
Bromazepam	180.1	(2002)
Carbamazepina	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88.1	(2000)
Captopril	181.1	(2002)
Cefadroxila	271.2	(2005)
Cetoconazol	272.1	(2005)
Cimetidina	136.2	(2001)
Ciprofloxacino, cloridrato de.	141.1	(2005)
Claritromicina	225.1	(2003)
Cloridrato de amitriptilina	279.2	(2005)
Cloridrato de fluoxetina	280.2	(2005)
Cloridrato de biperideno	140.1	(2001)
Cloridrato de ciprofloxacino..	141.1	(2005)
Cloridrato de difenidramina	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol	19.1	(1996)
Cloridrato de fluoxetina	280.2	(2005)
Cloridrato de flurazepam	184.1	(2002)
Cloridrato de hidralazina	185.1	(2002)
Cloridrato de metoclopramida	142.1	(2003)
Cloridrato de piridoxina	227.1	(2003)
Cloridrato de prometazina	21.1	(1996)
Cloridrato de propranolol	143.1	(2001)

Cloridrato de ranitidina	186.1	(2002)
Cloridrato de sertralina	228.1	(2003)
Cloridrato de tiamina	188.1	(2002)
Cloridrato de verapamil	22.1	(1996)
Colchicina	190.1	(2002)
Dapsona	91.1	(2000)
Dexclorfeniramina, maleato de	45.1	(2000)
Diazepam	32.2	(1996)
Diclofenaco potássico	281.1	(2005)
Diclofenaco sódico	144.1	(2001)
Didanosina	230.1	(2003)
Difenidramina, cloridrato de	18.1	(1996)
Difosfato de primaquina	92.1	(2000)
Digoxina	192.1	(2002)
Dipirona	145.1	(2001)
Eritromicina (estolato)	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina	195.1	(2002)
Etambutol, cloridrato de	15.1	(1996)
Etionamida.	146.1	(2001)
Fenitoína	285.1	(2005)
Fenobarbital	196.1	(2002)
Flunitrazepam	197.1	(2002)
Fluoxetina, cloridrato de	280.2	(2005)
Flurazepam, cloridrato de	184.1	(2002)
Furosemida	152.1	(2005)
Glibenclamida	153.1	(2001)
Haloperidol	293.1	(2005)
Hidralazina, cloridrato de	185.1	(2002)
Hidroclorotiazida	33.1	(1996)
Ibuprofeno	155.1	(2001)
Isoniazida	295.1	(2005)
Lamivudina	200.1	(2002)
Levonorgestrel e etinilestradiol	296.1	(2005)
Maleato de dexclorfeniramina	45.1	(1996)
Mebendazol	159.2	(2002)
Mesilato de pefloxacino	161.1	(2001)
Metoclopramida, cloridrato de	142.1	(2003)
Metildopa	47.1	(2002)
Metronidazol	48.1	(1996)
Nimesulida	202.1	(2002)
Norfloxacino	163.1	(2001)
Ofloxacino	165.1	(2001)
Paracetamol	167.1	(2005)
Pefloxacino, mesilato de	161.1	(2001)
Pirazinamida	207.1	(2002)
Piridoxina, cloridrato de	227.1	(2003)
Pirimetamina	208.1	(2002)
Praziquantel	61.1	(1996)
Prednisona	98.1	(2000)
Primaquina, difosfato de	92.1	(2000)
Probenecida	209.1	(2002)

Prometazina, cloridrato de.	21.1	(2001)
Propranolol, cloridrato de	143.1	(2001)
Ranitidina, cloridrato de	186.1	(2002)
Salbutamol, sulfato de	252.1	(2003)
Sertralina, cloridrato de	228.1	(2003)
Sulfadiazina	111.1	(2000)
Sulfametoxazol e trimetoprima	251.1	(2003)
Sulfato de salbutamol	252.1	(2003)
Sulfato ferroso	69.1	(1996)
Tartarato de metoprolol	256.1	(2003)
Teofilina	315.2	(2005)
Tiabendazol	211.1	(2002)
Tiamina, cloridrato de	188.1	(2002)
Verapamil, cloridrato de	22.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório	XIII.2.1	(1988)
Condutividade	V.2.24	(1988)
Conservação	IV.	(1988)
Contaminação por partículas	V.1.7	(2005)
Contagem de microrganismos viáveis	V.5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos	VIII.2	(1988)
Corante BVF	XII.1	(1988)
Corantes	IV	(1988)
Corantes, substâncias	XI	(1988)
Cor de líquidos	V.2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico	V.5.2.2	(1988)
Cravo-da-índia	191	(2002)
Cremes	IV	(1988)
o-Cresol	XII.2	(1988)
Cristal violeta	XII.1	(1988)
Cromato de potássio	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR	XII.2	(1988)
Cromatografia	V.2.17	(1988)
Cromatografia a gás	V.2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada	V.2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna	V.2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel	V.2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão	V.2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento	VI.2.1.	(1988)
<b>D</b>		
Dapsona	91	(2000)
Dapsona, comprimidos	91.1	(2000)
Definições	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação	V.2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação	V.2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades	IV	(1988)
Descrição de substância	IV	(1988)

Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas	V.1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais	V.1.4.2	(1988)
Desintegração, testes	V.1.4	(1988)
Dessecação até peso constante	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda	V.2.9	(1988)
Dessecador	IV	(1988)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais	V.4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa	V.2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos	V.3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós	V.2.11	(1988)
Determinação da massa	V.2.1	(1988)
Determinação da metoxila	V.3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação	V.2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos.	V.1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento	V.2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação	V.2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão	V.2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos	V.3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade	V.2.7	(1988)
Determinação de absorção	V.6.4	(2003)
Determinação de água	V.2.20	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais	V.4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação	IV	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos	V.3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais	V.4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração)	V.2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais	V.4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos	V.3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais	V.4.2.2	(2000)
Determinação de metanol e 2-propanol em extratos fluidos	V.4.3.1	(2000)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl	V.3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas	V.4.2.6	(2000)

vegetais		
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais	V.4.2.7	(2000)
Determinação de peso em formas farmacêuticas	V.1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos	V.1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais	V.4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas	V.1.2	(1988)
Determinação do álcool	V.3.4.8	(1988)
Determinação do cineol em drogas vegetais	V.4.2.8	(1988)
Determinação do comprimento da fibra	V.6.5	(2003)
Determinação do dióxido de enxofre	V.3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos	V.3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos	V.3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais	V.4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais	V.4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos	V.3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos	V.3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais	V.4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos	V.3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos	V.3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração	V.2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos	V.3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos	V.3.3.8	(1988)
Determinação do pH	V.2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico	V.2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos	V.3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais	V.1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas	V.1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas	V.1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos	V.3.3	(1988)
Dexclorfeniramina, maleato de	45	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), comprimidos	45.1	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução injetável	45.2	(1996)
Dexclorfeniramina (maleato), solução oral	45.3	(1996)

Diacetato de clorexidina	XII.2	(1988)
Dextrose ( veja glicose)	XII.2	(1988)
Diâmetro de suturas	V.6.2	(2003)
Diazepam	23	(1996)
Diazepam, cápsulas	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral	23.4	(1996)
Diazotação, titulações	V.3.4.1	(1988)
Diclofenaco potássico	281	(2005)
Diclofenaco potássico, comprimidos	281.2	(2005)
Diclofenaco sódico	144	2005)
Diclofenaco sódico, comprimidos	144.1	2001)
Dicloreto de etileno	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão	XII.3	(2001)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR	XII.2	(1988)
Didanosina	230	(2005)
Didanosina, comprimidos	230.1	(2003)
Dietilamina	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR	XII.2	(1988)
Difenidramina, cloridrato de	18	(1996)
Difenidramina (cloridrato), comprimidos	18.1	(1996)
Difenidramina (cloridrato), solução oral	18.2	(1996)
Difenilcarbazida	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I	XII.I	(1988)
Difenilcarbazida SR	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I	XII.I	(1988)
Difosfato de primaquina	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos	92.1	(2000)
Diftalato de potássio 0,05 M (veja biftalato)	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico	VI.10.1	(1988)
Digoxina	192	(2002)
Digoxina, comprimidos	192.1	(2002)
p-Dimetilaminobenzaldeído	XII.2	(1988)
p-Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico	XII.2	(1988)
p-Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol	XII.2	(1988)
Dimetilformamida	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido	282	(2005)
Dimetilsulfóxido (DMSO)	XII.2	(1988)
Dioxana	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês	XII.2	(1988)
Dióxido de silício	231	(2003)

Dipirona	145	(2001)
Dipirona, comprimidos	145.1	(2001)
Dipirona, solução injetável	145.2	(2001)
Dipirona, solução oral	145.3	(2001)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas	V.1.5	(1988)
Ditiol	XII.2	(1988)
Ditiol SR	XII.2	(1988)
Ditizona	XII.2	(1988)
Ditizona SR	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol	XII.2	(1988)
Ditizona 0,002% em tetracloreto de carbono	XII.2	(1988)
Dopamina, cloridrato de	226	(2003)
Doses	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas	IV	(1988)
Drágeas		
Nitrofurantoína	241.1	(2003)
Drogas vegetais, métodos de análise	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos	V.1.3.1	(1988)
E		
Edetato dissódico	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 M SV	XII.3	(1988)
Eletroforese	V.2.22	(1988)
Elixires	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento	IV	(1988)
Eosina Y I	XII.I	(1988)
Emissão atômica, espectrofotometria	V.2.23	(2001)
Emulsões	IV	(1988)
Endotoxinas bacterianas	V.5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste	V.5.1.9	(1996)
Endro	283	(2005)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina	V.5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital	V.5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina	V.5.2.14	(2003)
Ensaio biológico de glucagon	V.5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina	V.5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica	V.5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica	V.5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina	V.5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de heparina pelo método da inibição de coagulação do		
Plasma ovino	V.5.2.6.1	(2003)
Ensaio biológico de heparina pelo método de tempo de tromboplastina parcial		
ativada	V.5.2.6.2	(2003)
Ensaio biológico de insulina	V.5.2.3	(2005)
Ensaio biológico de lipressina	V.5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina	V.5.2.11	(1988)

Ensaio biológico de oxitocina	V.5.2.1	(2003)
Ensaio biológico de somatotrofina	V.5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina	V.5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina	V.5.2.13	(2003)
Ensaio-limite para alumínio	V.3.2.10	(2001)
Ensaio-limite para amônia	V.3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio	V.3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cálcio	V.3.2.7	(2001)
Ensaio-limite para chumbo	V.3.2.12	(2005)
Ensaio-limite para cloretos	V.3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro	V.3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para fosfatos	V.3.2.11	2001)
Ensaio-limite para magnésio	V.3.2.8	(2001)
Ensaio-limite para magnésio e metais alcalinos-terrosos	V.3.2.9	(2001)
Ensaio-limite para metais pesados	V.3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para purezas inorgânicas	V.3.2	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos	V.3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar	V.5.2.17.1	(1988)
Ensaio microbiológico por turbidimetria	V.5.2.17.2	(1988)
Ensaos químicos	V.3.4	(1988)
Ensaos biológicos	V.5.2	(1988)
Ensaos biológicos, precisão	IV	(1988)
Ensaos biológicos, procedimentos estatísticos	VI	(1988)
Ensaos diretos	VI.4	(1988)
Ensaos estatísticos, exemplos	VI.10	(1988)
Ensaos indiretos quantitativos	VI.5	(1988)
Ensaos indiretos "tudo ou nada"	VI.7	(1988)
Ensaos-limite para impurezas inorgânicas	V.3.2	(1988)
Eosina Y	XII.1	(1988)
Epinefrina	232	(2003)
Eritromicina	193	(2002)
Eritromicina, estolato de	195	(2002)
Eritromicina (estolato), comprimidos	195.1	(2002)
Eritromicina (estolato) suspensão oral	195.2	(2002)
Eritrosina	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio	25	(1996)
Eritrosina sódica (veja eritrosina)	24	(1996)
Escopolamina, butilbrometo de	12	(1996)
Escopolamina (butilbrometo), solução injetável	12.1	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica	V.2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho	V.2.14	(1988)
Espectrofotometria de emissão atômica	V.2.23	(2001)
Espectrofotometria de fluorescência	V.2.15	(1988)
Espinheira-santa	194	(2005)
Espíritos	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas	VI.10	(1988)
Estearato de metila	XII.2	(1988)

Estearato de magnésio	26	(1996)
Éster, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste	V.5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos	X	(1988)
Esterilização pelo calor	X.1.1.1	(1988)
Esterilização pelo óxido de etileno	X.1.2.1	(1988)
Esterilização por radiação	X.1.1.2	(1988)
Esterilização por filtração	X.1.1.3	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa	V.3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação	V.3.1.2	(1988)
Estévia	233	(2003)
Estimativa da potência e limites de confiança	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina	XII.2	(1988)
Estolato de eritromicina	195	(2002)
Estolato de eritromicina, comprimidos	195.1	(2002)
Estolato de eritromicina, suspensão oral	195.2	(2002)
Estreptomicina, sulfato de	112	(2000)
Estreptomicina (sulfato), pó para solução injetável	112.1	(2000)
Estrôncio SRA	XII.2	(1988)
Etambutol, cloridrato de	19	(1996)
Etambutol (cloridrato), comprimidos	19.1	(1996)
Etanol	XII.2	(1988)
Etanol absoluto	XII.2	(1988)
Éter de petróleo	XII.2	(1988)
Éter etílico	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório	XIII.2.5	(1988)
Etinilestradiol	284	(2005)
Etionamida	146	(2001)
Etionamida, comprimidos	146.1	(2001)
Eucalipto	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada"	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos	VI.10	(2003)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos	VI.10.2	(1988)
Extratos	147	(2001)
Extrato alcoólico de drogas vegetais	V.4.2.10	(2000)
Extratos fluidos	148	(2001)
Extratos moles	149	(2001)
Extratos secos	150	(2001)
F		

Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação	V.2.3	(1988)
Farmacognosia, métodos	V.4	(1988)
FD & C Blue no 1 (veja azul brilhante)	8	(1996)
FD & C Blue no 2 (veja indigotina)	34	(1996)
FD & C Red no 2 (veja ponceau 4R)	59	(1996)
FD & C Red no 3 (veja eritrosina)	24	(1996)
FD & C Red no 40 (veja vermelho 40)	73	(1996)
FD & C Yellow no 6 (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
FD & C Yellow no 5 (veja tartrazina)	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico	V.5.2.15	(1988)
Fenitoína	285	(2005)
Fenitoína, comprimidos	285.1	(2005)
Fenitoína, suspensão oral	285.2	(2005)
Fenitoína sódica	286	(2005)
Fenitoína sódica, solução injetável	286.1	(2005)
Fenobarbital	196	(2002)
Fenobarbital, comprimidos	196.1	(2002)
Fenobarbital, solução oral	196.2	(2002)
Fenol	XII.2	(1988)
Fenoltaleína	XII.2	(1988)
Fenoltaleína I	XII.1	(1988)
Fenoltaleína 0,1%	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação	V.3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas	V.3.1.6	(1988)
2-Fenoxietanol	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite	V.3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ferroso, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Fita adesiva	234	(2003)
Fluconazol	287	(2005)
Fluconazol, cápsulas	287.1	(2005)
Flunitrazepam	197	(2002)
Flunitrazepam, comprimidos	197.1	(2002)
Flunitrazepam, solução injetável	197.2	(2002)
Fluoreto de cálcio	XII.2	(1988)
Fluoreto de sódio	151	(2001)
Fluoreto de sódio, solução oral	151.1	(2002)
Fluorescência, espectrofotometria	V.2.15	(1988)
Fluoxetina, cloridrato de	280	(2005)
Fluoxetina (cloridrato), cápsulas de	280.1	(2005)
Fluoxetina (cloridrato), comprimidos de	280.2	(2005)
Flurazepam, cloridrato de	184	(2002)
Flurazepam (cloridrato), comprimidos	184.1	(2002)
Formaldeído	XII.2	(1988)

Formamida	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso	V.1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume	V.1.2	(1988)
Fórmula química	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Fosfato de amônio dibásico	288	(2005)
Fosfato de cálcio dibásico diidratado	289	(2005)
Fosfato de potássio monobásico	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio monobásico diidratado	290	(2005)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado	XII.2	(1988)
Fosfato equimolar 0,05 M	XII.2	(1988)
Fosfato sódico de riboflavina	291	(2005)
Fosfatos, ensaio-limite	V.3.2.11	(2001)
Friabilidade, determinação em comprimidos	V.1.3.2	(1988)
Frutose	XII.2	(1988)
Frutose 0,1%	XII.2	(1988)
Funcho	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos	VI.2	(1988)
Furosemida	152	(2005)
Furosemida, comprimidos	152.1	(2005)
Furosemida, solução injetável	152.2	(2001)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos	V.3.3.2	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa	V.2.2	(1988)
G		
Galactose	XII.2	(1988)
Galactose 0,1%	XII.2	(1988)
Gaze de petrolato	235	(2003)
Géis	IV	(1988)
Gelborange S (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Gelatina	XII.2	(1988)
Genciana	94	(2000)
Generalidades	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório	XIII.2.4	(1988)
Glibenclamida	153	(2001)
Glibenclamida, comprimidos	153.1	(2001)
Glicerina	95	(2000)
Glicerina, supositórios	95.1	(2002)
Glicerol	XII.2	(1988)
Glicerol	95	(2000)
Glicerol, supositórios	95.1	(2002)
Glicose	28	(2001)
Glicose	XII.2	(1988)

Glicose 0,1%	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos	VI.I	(1988)
Glucagon, ensaio biológico	V.5.2.5	(1988)
Goiabeira	198	(2002)
Gonadorelina, ensaio biológico	V.5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico	V.5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico	V.5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações	V.3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação	V.2.11	(1988)
Guaco- cheiroso	292	(2005)
Guaraná	236	(2003)
<b>H</b>		
Haloperidol	293	(2005)
Haloperidol, comprimidos	293.1	(2005)
Haloperidol, solução injetável	293.2	(2005)
Haloperidol, solução oral	293.3	(2005)
Hamamélis	30	(1996)
Heparina cálcica	31	(2003)
Heparina cálcica, solução injetável	31.1	(2003)
Heparina, ensaio biológico	V.5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica	XII.2	(1988)
Heparina sódica	32	(2003)
Heparina sódica, solução injetável	32.1	(2003)
Heptano	XII.2	(1988)
n-Heptano	XII.2	(1988)
Hexano	XII.2	(1988)
n-Hexano	XII.2	(1988)
Hidralazina, cloridrato de	185	(2002)
Hidralazina (cloridrato), comprimidos	185.1	(2002)
Hidralazina (cloridrato), solução injetável	185.2	(2002)
Hidraste	96	(2000)
Hidrato de cloral	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 M	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio	294	(2005)
Hidróxido de cálcio	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 oC	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada	XII.2	(1988)
Hidróxido de magnésio	154	(2001)
Hidróxido de potássio	237	(2003)
Hidróxido de potássio	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M	XII.2	(1988)

Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 M	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio M SV	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio M	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio M SV	XII.3	(2000)
Hidróxido de sódio SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.12	(1988)
Hidroxitolueno butilado	XII.2	(1988)
Hipoclorito de sódio, solução diluída	199	(2002)
Hipofosfito de sódio	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Histamina, teste para	V.5.1.5	(1988)
Histórico	II	(1988)
Hormônio do crescimento (veja somatotrofina)	V.5.2.16	(1988)
I		
Ibuprofeno	155	(2001)
Ibuprofeno, comprimidos	155.1	(2001)
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada	V.3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada	V.3.1.5	(1988)
Identificação, reações	V.3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral.	V.5.1.7	(1988)
Imidazol	XII.2	(1988)
Impurezas	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite	V.3.2	(1988)
Incineração até peso constante	IV	(1988)
Indicadores	XII	(1988)
Indicadores biológicos	X.2	(1988)
Indicadores, generalidades	IV	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais	V.4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.9	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais	V.4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais	V.4.2.13	(2000)

Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação	V.2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.8	(1988)
Índigo carmim (veja indigotina)	34	(1996)
Indigotina	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio	35	(1996)
Indinavir, sulfato de	312	(2003)
Indinavir (sulfato), cápsulas de	312.1	(2003)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção	V.2.14	(1988)
Injetáveis	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra (veja insulina neutra, injetável de)	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina	38	(1996)
INS 102 (veja tartrazina)	70	(1996)
INS 110 (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
INS 120 (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
INS 123 (veja amaranço)	3	(1996)
INS 124 (veja ponceau 4R)	59	(1996)
INS 127 (veja eritrosina)	24	(1996)
INS 129 (veja vermelho 40)	73	(1996)
INS 133 (veja azul brilhante)	8	(1996)
INS 141 ii (veja clorofilina cupro-sódica)	17	(1996)
Insulina	36	(2005)
Insulina (bovina e suína) (veja insulina)	36	(2005)
Insulina, solução injetável	36.1	(2005)
Insulina, duração do efeito	V.5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico	V.5.2.3	(2005)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado).	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada)	VI.10.3	(1988)
Insulina humana	37	(2005)
Insulina humana, solução injetável	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de (veja insulina zínica (composta), suspensão de)	40	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de (veja insulina zinco e protamina, injetável de)	38	(1996)
Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de (veja insulina zínica (cristalina) suspensão de)	39	(1996)
Insulina zínica (composta), suspensão de	40	(1996)
Insulina zínica (cristalina), suspensão de	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de (veja insulina zínica (composta),		

suspensão injetável de)	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II)	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio	238	(2003)
Iodeto de potássio	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente M (veja modelo do potássio SR)	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.10	(1988)
Iodo	XII.2	(1988)
Iodo SR	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR	XII.2	(1988)
Iodo 0,01 M SV	XII.3	(2000)
Iodo 0,05 M SV	XII.3	(2000)
Iodobismutato de potássio	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio SR	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético	XII.2	(1988)
Iodo 1% em etanol	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha	41	(1996)
Irganox 1010	XII.2	(1988)
Irganox 1076	XII.2	(1988)
Irganox P S 800	XII.2	(1988)
Isoniazida	295	(2005)
Isoniazida, comprimidos	295.1	(2005)
J		
Jaborandi	42	(1996)
K		
Karl-Fischer, reagente	V.2.20.1	(1988)
Kieselguhr G	V.2.17.6	(1988)
Kieselguhr H	V.2.17.6	(1988)
L		
Lactato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Lactose	43	(1996)
Lactose	XII.2	(1988)
Lactose 0,1%	XII.2	(1988)
Lamivudina	200	(2002)
Lamivudina, comprimidos	200.1	(2002)
Lanatosídeo C	156	(2001)
Lanolina anidra	44	(2005)
Laurato de metila	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR	XII.2	(1988)
Lecitina	XII.2	(1988)

Levonogestrel	296	(2005)
Levonogestrel e etinilestradiol, comprimidos	296.1	(2005)
Lidocaína	157	(2001)
Limites de confiança e potência média ponderada	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas	IV	(1988)
Lipressina, ensaio biológico	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor	V.2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Lítio SRA	XII.2	(1988)
Loções	IV	(1988)
Loções		
Benzoato de benzila	178.1	(2002)
M		
Macela	158	(2001)
Macrogol 300	XII.2	(1988)
Magnésio, ensaio-limite	V.3.2.8	(2001)
Magnésio e metais alcalinos terrosos, ensaio limite	V.3.2.9	(2001)
Magnésio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Magnésio SRA	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Magneson	XII.2	(1988)
Magneson I	XII.1	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral	45.3	(2001)
Malva	97	(2000)
Manitol	46	(1996)
Massa atômica relativa	IV	(1988)
Massas atômicas, símbolos e nomes	XIII.3	(1988)
Massa, determinação	V.2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem	IV	(1988)
Material para cromatografia	V.2.17.6	(1988)
Material plástico	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais	V.4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC)	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes	IX.1	(1988)
Mebendazol	159	(2001)

Mebendazol, suspensão oral	159.1	(2005)
Mebendazol, comprimidos	159.2	(2002)
Médias móveis	VI.6	(2003)
Medicamentos pressurizados	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses	IV	(1988)
Medidas de pressão	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações	V.3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.3	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico	V.5.2.11	(1988)
Merbromina	160	(2001)
Mercúrio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercúrio I, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercúrio II, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercúrio	XII.2	(1988)
Mercúrio SRA	XII.2	(1988)
Mesilato de pefloxacino	161	(2001)
Mesilato de pefloxacino, comprimidos	161.1	(2001)
Metabissulfito sódico	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite	V.3.2.3	(1988)
Metafosfato de potássio	297	(2005)
Metanol	XII.2	(1988)
Metenamina	XII.2	(1988)
Metilbrometo de homatropina	239	(2003)
Metildopa	47	(2002)
Metildopa, comprimidos	47.1	(2002)
Metilparabeno	162	(2001)
Metoclopramida, cloridrato de	142	(2001)
Metoclopramida (cloridrato), comprimidos	142.1	(2003)
Metoclopramida (cloridrato), solução injetável	142.2	(2003)
Metoclopramida (cloridrato), solução oral	142.3	(2003)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos	V.5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio	V.3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Métodos químicos	V.3	(1988)
Métodos químicos, esterilização	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água	V.2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma	XIII.1	(1988)

Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos	VIII	(1988)
Métodos de análise	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem	V.4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais	V.4.2	(2000)
Métodos de esterilização	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia	V.4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa	V.4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha	V.4.2.2	(2000)
Métodos de preparação	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos	V.2	(1988)
Métodos físicos, esterilização	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, identificação	V.3	(1988)
Métodos químicos, esterilização	X.1.1	(1988)
Metoxiazobenzeno	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Metoxila, determinação	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano	50	(1996)
Monoleato de sorbitano	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano	52	(1996)
N		
1-Naftilamina	XII.2	(1988)
2-Naftol	XII.2	(1988)
2-Naftol SR	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzeína I	XII.1	(1988)
1-Naftoltaleína I	XII.1	(1988)
Naphtol Rot S(veja amaranço)	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T	XII.2	(1988)
Nevirapina	240	(2003)

Nicotinamida	201	(2002)
Nifedipino	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas	53.1	(1996)
Nimesulida	202	(2002)
Nimesulida, comprimidos	202.1	(2002)
Ninidrina	XII.2	(1988)
Ninidrina SR	XII.2	(1988)
Neomicina, sulfato de	314	(2003)
Neomicina e bacitracina zíncica (sulfato), pomada de	314.1	(2003)
Nitrato de pilocarpina	54	(1996)
Nitrato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Nitrato de amônio	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR	XII.2	(1988)
Nitrato de bário	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II)	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I)	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II)	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Nitrato de prata 0,1 M	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Nitrato de prata	XII.2	(1988)
Nitrato de prata	203	(2002)
Nitrato de prata, solução oftálmica	203.1	(2002)
Nitrato de prata SR	XII.2	(1988)
Nitrato de tório	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio	298	(2005)
Nitrito de sódio	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Nitrito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno	XII.2	(1988)
Nitrofurantoína	241	(2003)
Nitrofurantoína, drágeas	241.1	(2003)
Nitrofurantoína, cápsulas	241.2	(2003)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias	V.3.4.1	(1988)
Nitroprusseto de sódio	242	(2003)
Nome químico	IV	(1988)
Nomenclatura	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas	XIII.3	(1988)
Nova cocchina (veja ponceau 4R)	59	(1996)

Norfloxacino	163	(2001)
Norfloxacino, comprimidos	163.1	(2001)
Noz-de-cola	164	(2001)
Nutrição, animais de laboratório	XIII.2.3	(1988)
O		
Odor, generalidades	IV	(1988)
Ofloxacino	165	(2001)
Ofloxacino, comprimidos	165.1	(2001)
Ofloxacino, solução injetável	165.2	(2001)
Oleato de etila	299	(2005)
Óleo de amendoim	204	(2002)
Óleo de oliva	205	(2002)
Óleo de gergilim	206	(2002)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais	V.4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais	V.4.2.7	(1988)
Óvulos	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Oxalato de amônio	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I	XII.1	(1988)
Oxalato de amônio SR	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio	XII.2	(1988)
Oxamniquina	166	(2001)
Óxido de alumínio	XII.2	(1988)
Óxido de hólmio	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio	XII.2	(1988)
Óxido de zinco	243	(2003)
Óxido mercúrico	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico	V.5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)
P		
Padrões e substâncias de referência	IV	(1988)
Paládio SRA	XII.2	(1988)
Palmitato de meti1a	XII.2	(1988)
Papel amarelo titan	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetato	XII.1	(1988)
Papel de fenolftaleína	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo	XII.1	(1988)
Paracetamol	167	(2005)
Paracetamol, comprimidos	167.1	(2005)
Paracetamol, solução oral	167.2	(2001)
Pastas	IV	(1988)
Patógenos, método geral	V.5.1.7	(1988)
Pefloxacino		
Pefloxacino, comprimidos		
Pentóxido de fósforo	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio	XII.2	(1988)

Peptona	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação	V.2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Permanganato de potássio	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio	168	(2001)
Permanganato de potássio SR	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3%	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Persulfato de sódio	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas	V.1.1	(1988)
Pesos e medidas	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada	V.3.1.3	(1988)
Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada	V.3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada	V.3.1.4	(1988)
Petrolato branco	244	(2003)
pH, determinação	V.2.19	(1988)
Pilocarpina, cloridrato de	20	1996)
Pilocarpina (cloridrato), solução oftálmica	20.1	2000)
Pirazinamida	207	(2002)
Pirazinamida, comprimidos	207.1	(2002)
Piridina	XII.2	(1988)
Piridoxina, cloridrato de	227	(2003)
Piridoxina (cloridrato), comprimidos	227.1	(2003)
Pirimetamina	208	(2002)
Pirimetamina, comprimidos	208.1	(2002)
Pirogênios, teste	V.5.1.2	(2003)
Pitangueira	245	(2003)
Plástico, material	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis		
Ampicilina sódica	78.1	(2001)
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2005)
Benzilpenicilina sódica	85.1	(2001)
Cefazolina sódica	222.1	(2003)
Cefoxitina sódica	223.1	(2003)
Estreptomicina, sulfato de	112.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina	112.1	(2000)
Somatropina	65.1	(1996)

Pó para suspensões injetáveis		
Ampicilina triidratada	79.3	(2001)
Benzilpenicilina benzatina	82.1	(2001)
Benzilpenicilina procaína	84.1	(2005)
Pó para suspensões orais		
Amoxicilina triidratada	76.2	(2001)
Ampicilina	77.3	(2001)
Ampicilina triidratada	79.4	(2001)
Cefadroxila	271.3	(2005)
Claritromicina	225.2	(2003)
Azitromicina	218.2	(2003)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação	V.2.8	(1988)
Polarografia	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso	V.2.18	(1988)
Poliacrilamida	XII.2	(1988)
Poliestireno	IX.1.1.2.4	(1988)
Poliestireno opaco	IX.1.1.2.5	(1988)
Poliétileno de alta densidade	IX.1.1.2.2	(1988)
Poliétileno de baixa densidade	IX.1.1.2.1	(1988)
Poliétilenoglicol	300	(2005)
Polígala	301	(2005)
Poliiolefinas	IX.1.1.2	(1988)
Polipropileno	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbato 20	55	(1996)
Polissorbato 40	56	(1996)
Polissorbato 60	57	(1996)
Polissorbato 80	58	(1996)
Polissorbato 80	XII.2	(1988)
Pomadas	IV	(1988)
Pomadas		
Sulfato de neomicina e bacitracina zínica	314.1	(2005)
Tiabendazol	211.2	(2002)
Ponceau 4R	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio	60	(1996)
Porcentagens	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria	V.2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Potássio SRA	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Praziquantel	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos	61.1	(1996)
Prazo de validade	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos	IV	(1988)
Prednisolona	XII.2	(1988)
Prednisona	XII.2	(1988)

Prednisona	98	(2000)
Prednisona, comprimidos	98.1	(2000)
Prefácio	I	(1988)
Preparação de soluções	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica	V.4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos	V.4.1	(2000)
Pressão reduzida	IV	(1988)
Preto brilhante BN	XII.2	(1988)
Primaquina, difosfato de	92	(2000)
Primaquina (difosfato), comprimidos	92.1	(2000)
Probenecida	209	(2002)
Probenecida, comprimidos	209.1	(2002)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos	V.1	(1988)
Processos de fabricação	IV	(1988)
Produção de discos	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos	(1988)	
Prometazina, cloridrato de	21	(1996)
Prometazina (cloridrato), comprimidos	21.1	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução injetável	21.2	(1996)
Prometazina (cloridrato), solução oral	21.3	(1996)
Propilenoglicol	62	(1996)
Propilenoglicol	XII.2	(1988)
Propilparabeno	169	(2001)
Propranolol, cloridrato (veja cloridrato de propranolol)	143	(2001)
Propranolol, comprimidos (veja cloridrato de propranolol, comprimidos)	143.1	2001)
Protamina (sulfato), ensaio biológico	V.5.2.7	(1988)
Prova em branco	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I	XII.1	(1988)
Q		
Quadrado latino, tipos de delineamento	VI.5.1	(1988)
Quebra-pedra	246	(2003)
Quebra-pedra	247	(2003)
Quinalizarina	XII.2	(1988)
Quina-vermelha	99	(2000)
R		
Radiofármacos	VII	(1988)
Ranitidina, cloridrato de	186	(2002)
Ranitidina (cloridrato), comprimidos	186.1	(2002)
Reações de identificação (conceito)	IV	(1988)
Reações de identificação	V.3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções	IV	(1996)

Reagentes	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções		
colorimétricas e soluções volumétricas	IV	(1988)
Recipientes	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico	IX.2.2	(1988)
Recipientes de material plástico para soluções injetáveis aquosas	IX.2.2.1	(1988)
Recipientes de material plástico para sangue e produtos do sangue	IX.2.2.2	(1988)
Recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação	IX	(1988)
Refração, determinação do índice	V.2.6	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos	VIII	(1988)
Resazurina	XII.2	(1988)
Resazurina I	XII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação	V.I.3	(1988)
Resistência à tração	V.6.1	(2003)
Resorcinol	XII.2	(1988)
Resorcinol I	XII.1	(1988)
Riboflavina	248	(2003)
Rotulagem	IV	(1988)
Ruibarbo	302	(2005)
S		
Sacarose	63	(1996)
Sacarose	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1%	XII.2	(1988)
Safranina O	XII.2	(1988)
Sais para reidratação oral	249	(2005)
Salbutamol, sulfato de	252	(2003)
Salbutamol (sulfato), comprimidos	252.1	(2003)
Salbutamol (sulfato), solução oral	252.2	(2003)
Salicilato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes	V.5.1	(1988)
Sene	64	(1996)
Sertralina, cloridrato de	228	(2003)
Sertralina (cloridrato), comprimidos	228.1	(2003)
Sílica-gel dessecada	XII.2	(1988)
Sílica-gel "G"	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "G"	XII.2	(1988)
Sílica-gel "GF254"	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "GF254"	XII.2	(1988)

Sílica-gel "H"	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "H"	XII.2	(1988)
Sílica-gel "HF254"	V.2.17.6	(1988)
Sílica-gel "HF254"	XII.2	(1988)
Sílica-gel silanizada HF254	V.2.17.6	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios		
biológicos	VI.I	(1988)
Sódio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sódio SRA	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise	V.2.21	(1988)
Solubilidade	IV	(1988)
Solução anticoagulante citrato de sódio	303	(2005)
Solução anticoagulante citrato e glicose	304	(2005)
Solução anticoagulante citrato, fosfato e glicose	305	(2005)
Solução anticoagulante heparina	306	(2005)
Solução de bário 10 ppm	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de)	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores)	XII.I.	(1988)
Soluções injetáveis		
Ácido ascórbico	129.2	(2002)
Antimoniato de meglumina	175.1	(2002)
Atropina, sulfato de	170.1	(2001)
Bupivacaína, cloridrato de	90.1	2000)
Bupivacaína e glicose	90.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina	12.2	(1996)
Cimetidina	136.2	(2001)
Ciprofloxacino	137.1	(2005)
Cloridrato de bupivacaína	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose	90.2	(2000)
Cloridrato de hidralazina	185.2	(2002)
Cloridrato de metoclopramida	142.2	(2003)
Cloridrato de prometazina	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil	22.2	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de	45.2	(1996)
Diazepam	23.3	(1996)
Dipirona	145.2	(2001)
Escopolamina, butilbrometo de	12.2	(1996)
Fenitoína sódica	286.1	(2005)
Flunitrazepam	197.2	(2002)

Furosemida	152.2	(2001)
Gonadotrofina coriônica	29.1	(1996)
Haloperidol	293.2	(2005)
Heparina cálcica	31.1	(2003)
Heparina sódica	32.1	(2003)
Hidralazina, cloridrato de	185.2	(2002)
Insulina (veja insulina neutra, injetável de)	36.1	(2005)
Insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de)	36.1	(2005)
Insulina humana	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.2	(1996)
Metoclopramida, cloridrato	142.2	(2003)
Ofloxacino	165.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de	21.2	(1996)
Sulfato de atropina	170.1	(2001)
Verapamil, cloridrato de	22.2	(1996)
Soluções oftálmicas		
Ciprofloxacino, cloridrato de	141.2	(2005)
Cloridrato de ciprofloxacino	141.2	(2005)
Cloridrato de pilocarpina	20.1	(2000)
Nitrato de prata	203.1	(2002)
Pilocarpina, cloridrato de	20.1	(2000)
Soluções orais		
Cloridrato de difenidramina	18.2	(1996)
Cloridrato de metoclopramida	142.3	(2003)
Cloridrato de prometazina	21.3	(1996)
Dexclorfeniramina, maleato de	45.3	(2001)
Diazepam	23.4	(1996)
Difenidramina, cloridrato de	18.2	(1996)
Dipirona	145.3	(2001)
Fenobarbital	196.2	(2002)
Fluoreto de sódio	151.1	(2002)
Haloperidol	293.3	(2005)
Maleato de dexclorfeniramina	45.3	(1996)
Metoclopramida, cloridrato de	142.1	(2003)
Paracetamol	167.2	(2001)
Prometazina, cloridrato de	21.3	(1996)
Salbutamol, sulfato de	252.2	(2003)
Sulfato de salbutamol	252.2	(2003)
Sulfato ferroso	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadores,colorimétricas e volumétricas	IV.	(1988)
Soluções volumétricas	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico	V.5.2.16	(1988)
Somatropina	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção	65.1	(1996)
Sorbitol	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70%	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2003)
Soro antibotrópico	101	(2003)
Soro antibotrópico-crotálico	102	(2003)

Soro antibotrópico-laquéutico	103	(2003)
Soro antibotrópico-laquéutico-crotálico	307	(2005)
Soro antitotulínico	104	(2003)
Soro anticrotálico	105	(2003)
Soro antidiftérico	106	(2003)
Soro antielapídico	107	(2003)
Soro antiescorpiônico	108	(2003)
Soro anti-rábico	109	(2003)
Soro antilonômico para uso humano	308	(2005)
Soro antiloxoscélico	309	(2005)
Soro antitetânico para uso humano	110	(2003)
Subcarbonato de bismuto	250	(2003)
Subnitrato de bismuto	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes	IV	(1988)
Substâncias corantes	XI	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais	V.4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste	V.5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada	V.3.1.4	(1988)
Substâncias vasodepressoras, teste	V.5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sudan III	XII.2	(1988)
Sulfadiazina	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos	111.1	(2000)
Sulfametoaxol	251	(2003)
Sulfametoaxol e trimetoprima, comprimidos	251.1	(2003)
Sulfametoaxol e trimetoprima, suspensão oral	251.2	(2003)
Sulfanilamida	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio	XII.2	(1988)
Sulfato de atropina	170	(2001)
Sulfato de atropina, solução injetável	170.1	(2001)
Sulfato de bário	310	(2005)
Sulfato de bário	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio hemiidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR	XII.2.	(1988)
Sulfato de cobre anidro	311	(2005)
Sulfato de estreptomicina	112	(2005)
Sulfato de estreptomicina, pó para solução injetável	112.1	(2000)
Sulfato de indinavir	312	(2005)
Sulfato de indinavir, cápsulas	312.1	(2005)
Sulfato de magnésio heptaidratado	313	(2005)
Sulfato de manganês	XII.2	(1988)
Sulfato de neomicina	314	(2005)
Sulfato de neomicina e bacitracina zínica, pomada	314.1	(2005)
Sulfato de potássio	XII.2	(1988)

Sulfato de protamina	XII.2	(1988)
Sulfato de salbutamol	252	(2003)
Sulfato de salbutamol, comprimidos	252.1	(2003)
Sulfato de salbutamol, solução oral	252.2	(2003)
Sulfato de sódio anidro	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Sulfato férrico	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite	V.3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sulfito de sódio anidro	253	(2003)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada	V.3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Supositórios	IV	(1988)
Supositórios		
Glicerina	95.1	(2002)
Suspensão de insulina zíncica (composta)	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina)	39	(1996)
Suspensões	IV	(1988)
Suspensões Injetáveis		
Insulina lenta (veja insulina zíncica (composta))		
Insulina NPH (veja insulina zinco e protamina)		
Insulina ultra-lenta (veja insulina zíncica (cristalina))		
Insulina zíncica (composta), suspensão de		
Suspensões Oraís		
Albendazol	131.2	(2001)
Benzoilmetronidazol	179.1	(2002)
Eritromicina, estolato de	195.2	(2002)
Estolato de eritromicina	195.2	(2002)
Fenitoína	285.2	(2005)
Mebendazol	159.1	(2005)

Tiabendazol	211.3	(2002)
Sulfametoxazol e trimetoprima	251.2	(2003)
Sutura cirúrgica absorvível	254	(2003)
Sutura cirúrgica não-absorvível	255	(2003)
T		
Tabelas estatísticas	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2	XII.4	(1988)
Tampão ácido acético-acetato de amônio	XII.4	(1988)
Tampão amônia- pH 10,9	XII.4	(1988)
Tampão barbital-pH 8,6	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025- pH 6,86	XII.4	(1988)
Tampão fosfato M/15 - pH 7,0	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5	XI.4	(1988)
Tanino	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina	XII.2	(1988)
Tartarato de metoprolol	256	(2003)
Tartarato de metoprolol, comprimidos	256.1	(2003)
Tartarato de sódio	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tartrazina	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio	71	(1996)
Tecido gaze hidrófila purificada	257	(2003)
Temperatura ambiente	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação	V.2.3	(1988)
Temperatura de fusão, determinação	V.2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação	V.1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação	V.1.4.2	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação	V.1.5	(1988)
Tenoxicam	210	(2002)
Teofilina	315	(2005)

Teofilina, cápsulas	315.1	(2005)
Teofilina, comprimidos	315.2	(2005)
Teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Teste de pirogênicos	V.5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade	V.5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes	VI.9	(1988)
Teste para histamina	V.5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras	V.5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vasodepressoras	V.5.1.4	(1988)
Teste para suturas encastoadas	V.6.3	(2003)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração	V.1.4	(1988)
Testes de segurança biológica	V.5.1	(1988)
Testes de validade	VI.5.3	(1988)
Tetraborato sódico	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 M	XII.2	(1988)
Tetraciclina, cloridrato de	187	(2002)
Tetraciclina (cloridrato), cápsulas	187.1	(2002)
Tetracloroeto de carbono	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 M SV	XII.3	(2000)
Tetraidrofurano	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína (veja eritrosina)	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 M	XII.2	(1988)
Tiabendazol	211	(2005)
Tiabendazol, comprimidos	211.1	(2002)
Tiabendazol, pomada	211.2	(2002)
Tiabendazol, suspensão oral	211.3	(2002)
Tiamina, cloridrato de	188	(2002)
Tiamina (cloridrato), comprimidos	188.1	(2002)
Timoltaleína I	XII.1	(1988)
Tinturas	IV	(1988)
Tioacetamida	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I	XII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Tiocianato de amônio 0,5 M	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente M	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 M SV	XII.3	(2000)
Tiosulfato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos	VI.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)

Titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Titulações em meio não-aquoso	V.3.4.5	(1988)
Titulações por diazotação	V.3.4.1	(1988)
Título	IV	(1988)
Tolueno	XII.2	(1988)
Torina	XII.2	(1988)
Tornassol I	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste	V.5.1.3	(2003)
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2003)
Trimetoprima	258	(2003)
Trióxido de arsênio	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo	XII.2	(1988)
Tropeolina O	XII.I	(1988)
Tropeolina OO	XII.I	(1988)
Trombina	XII.2	(1988)
Tromboplastina	XII.2	(1988)
Trometamina	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico	V.5.2.17.2	(1988)
U		
Ungüentos, veja preparações tópicas semi-sólidas	IV	(1988)
Unidade de medida	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente		
com outras unidades	XIII.4	(1988)
Uniformidade de doses unitárias	V.1.6	(1996)
Uso e doses	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção	V.2.14	(1988)
Uréia	316	(2005)
Uva-ursi.	212	(2005)
V		
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT)	114	(2000)
Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2003)
Vacina antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2003)
Vacina BCG	117	(2001)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2003)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2003)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2003)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela	124	(2001)
Vacina de vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra rubéola e sarampo	317	(2005)

Vacina de vírus vivos contra varicela	318	(2005)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2003)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2003)
Vacinas para uso humano	128	(2003)
Valeriana	72	(1996)
Validade, testes	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes	VI.3	(1988)
Variância, análise	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos	V.4.1	(1988)
Verapamil, cloridrato de	22	(1996)
Verapamil (cloridrato), comprimidos	22.1	(1996)
Verde de bromocresol I	XII.l	(1988)
Verde de metila I	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina)	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R)	59	(1996)
Vermelho alimento 9 (veja amaranço)	3	(1996)
Vermelho alimento 14 (veja eritrosina)	24	(1996)
Vermelho alimento 17 (veja vermelho 40)	73	(1996)
Vermelho cresol I	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Vermelho de congo I	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I	XII.l	(1988)
Vermelho 40	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio	74	(1996)
Vermelho de metila I	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I	XII.1	(1988)
vermelho natural 4 (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos	IX.2.l	(1988)
Vidro, recipientes	IX.2.l	(1988)
Viscosidade, determinação	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas	V.1.2	(1988)
X		
Xantina, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Xaropes	IV	(1988)
Z		
Zidovudina.	171	(2001)
Zinco ativado	XII.2	(1988)
Zinco granulado	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Zinco SRA	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)



 [Enviar por email](#)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - SEPN 515, Bl.B, Ed.Ômega - Brasília (DF) CEP 70770-502 - Tel: (61) 3448-1000 - Disque Saúde: 0 800 61 1997

Copyright © 2003 ANVISA & BIREME

Tamanho do texto: AA