

FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia Brasileira, 6ª edição

Volume II – Monografias

Insumos Farmacêuticos e Especialidades

Brasília
2019

INSUMOS FARMACÊUTICOS E ESPECIALIDADES

ACETATO DE CÁLCIO	IF001-00
ACETATO DE DEXAMETASONA	IF002-00
ACETATO DE DEXAMETASONA CREME	EF001-00
ACETATO DE HIDROCORTISONA	IF003-00
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA	IF004-01
ACETATO DE SÓDIO	IF005-00
ACETAZOLAMIDA	IF006-00
ACETILCISTEÍNA	IF007-00
ACETILRACEMETIONINA	IF008-00
ACICLOVIR	IF009-00
ACICLOVIR COMPRIMIDOS	EF002-00
ACICLOVIR CREME	EF003-00
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	IF010-01
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS	EF004-00
ÁCIDO ASCÓRBICO	IF011-01
ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS	EF005-00
ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF006-00
ÁCIDO BENZOICO	IF012-01
ÁCIDO BÓRICO	IF013-00
ÁCIDO CÍTRICO	IF014-00
ÁCIDO DESIDROCÓLICO	IF015-00
ÁCIDO ESTEÁRICO	IF016-00
ÁCIDO FÓLICO	IF017-00
ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS	EF007-00
ÁCIDO FOSFÓRICO	IF018-00
ÁCIDO LÁCTICO	IF019-00
ÁCIDO MEFENÂMICO	IF020-01
ÁCIDO NALIDÍXICO	IF021-00
ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS	EF008-00
ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSÃO ORAL	EF009-00
ÁCIDO NICOTÍNICO	IF022-01
ÁCIDO PARAMINOBENZOICO	IF023-00
ÁCIDO SALICÍLICO	IF024-01
ÁCIDO SÓRBICO	IF025-00
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO	IF026-00
ÁCIDO UNDECILÊNICO	IF027-00
ADENOSINA	IF028-01
ÁGAR-ÁGAR	IF029-00
ÁGUA ESTÉRIL PARA IRRIGAÇÃO	IF030-00
ÁGUA PARA INJETÁVEIS	IF031-00
ÁGUA PURIFICADA	IF032-00

ÁGUA ULTRAPURIFICADA	IF033-01
ALANINA	IF034-00
ALBENDAZOL	IF035-00
ALBENDAZOL COMPRIMIDOS	EF010-00
ALBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL	EF011-00
ÁLCOOL BENZÍLICO	IF036-00
ÁLCOOL ETÍLICO	IF037-00
ALOPURINOL COMPRIMIDOS	EF012-00
AMARELO CREPÚSCULO	IF038-00
AMARELO CREPÚSCULO LACA DE ALUMÍNIO	IF039-01
AMARELO DE TARTRAZINA	IF040-00
AMIDO	IF041-00
AMINOFILINA	IF042-01
AMINOFILINA COMPRIMIDOS	EF013-00
AMOXICILINA	IF043-00
AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO COMPRIMIDOS	EF014-00
AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF015-00
AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF016-00
AMOXICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS	EF017-00
AMOXICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF018-00
AMPICILINA	IF044-00
AMPICILINA CÁPSULAS	EF019-00
AMPICILINA COMPRIMIDOS	EF020-00
AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF021-00
AMPICILINA SÓDICA	IF045-00
AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF022-00
AMPICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS	EF023-00
AMPICILINA TRI-HIDRATADA COMPRIMIDOS	EF024-00
AMPICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF025-00
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA	IF046-00
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF026-00
ARTEMÉTER	IF047-00
ARTEMÉTER SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF027-00
ARTESUNATO	IF048-00
ARTESUNATO COMPRIMIDOS	EF028-00
ASCORBATO DE SÓDIO	IF049-01
ATENOLOL	IF050-00
ATENOLOL COMPRIMIDOS	EF029-00
ATENOLOL E CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	EF030-00
AZATIOPRINA	IF051-00
AZATIOPRINA COMPRIMIDOS	EF031-00
AZITROMICINA	IF052-01
AZITROMICINA CÁPSULAS	EF032-00
AZITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF033-00

BENZNIDAZOL	IF053-00
BENZOATO DE BENZILA	IF054-00
BENZOATO DE ESTRADIOL	IF055-00
BENZOCAÍNA	IF056-00
BENZOILMETRONIDAZOL	IF057-00
BENZOILMETRONIDAZOL SUSPENSÃO ORAL	EF034-00
BICARBONATO DE POTÁSSIO	IF058-00
BICARBONATO DE SÓDIO	IF059-00
BISACODIL	IF060-00
BISACODIL COMPRIMIDOS	EF035-00
BISACODIL SUPOSITÓRIOS	EF036-00
BISSULFATO DE CLOPIDOGREL	IF061-00
BISSULFATO DE CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS	EF037-00
BORATO DE SÓDIO	IF062-00
BROMAZEPAM	IF063-01
BROMAZEPAM COMPRIMIDOS	EF038-00
BROMETO DE NEOSTIGMINA	IF064-00
BROMETO DE SÓDIO	IF065-00
BROMIDRATO DE CITALOPRAM	IF066-01
BROMIDRATO DE HIOSCIAMINA	IF067-00
BROMOPRIDA	IF068-01
BROMOPRIDA COMPRIMIDOS	EF039-00
BROMOPRIDA SOLUÇÃO ORAL	EF040-00
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA	IF069-00
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS	EF041-00
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF042-00
CAFEÍNA	IF070-01
CALAMINA	IF071-00
CÂNFORA	IF072-00
CAPTOPRIL	IF073-00
CAPTOPRIL COMPRIMIDOS	EF043-00
CARBAMAZEPINA	IF074-01
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS	EF044-00
CARBIDOPA	IF075-00
CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO	IF076-00
CARBONATO DE CÁLCIO	IF077-00
CARBONATO DE LÍTIO	IF078-00
CARBONATO DE MAGNÉSIO	IF079-01
CARBONATO DE POTÁSSIO	IF080-00
CARBONATO DE SÓDIO	IF081-00
CARBOPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF045-00
CARRAGENINA	IF082-00
CEFACLOR	IF083-00
CEFACLOR CÁPSULAS	EF046-00
CEFACLOR SUSPENSÃO ORAL	EF047-00
CEFADROXILA	IF084-00

CEFADROXILA CÁPSULAS	EF048-00
CEFADROXILA COMPRIMIDOS	EF049-00
CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF050-00
CEFALEXINA	IF085-01
CEFALEXINA COMPRIMIDOS	EF051-00
CEFALEXINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF052-00
CEFALOTINA SÓDICA	IF086-00
CEFALOTINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF053-00
CEFAZOLINA SÓDICA	IF087-01
CEFOXITINA SÓDICA	IF088-01
CEFOXITINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF054-00
CEFTAZIDIMA PENTAIDRATADA	IF089-00
CEFTAZIDIMA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF055-00
CETOCONAZOL COMPRIMIDOS	EF056-00
CETOCONAZOL XAMPU	EF057-00
CETOPROFENO	IF090-00
CIANOCOBALAMINA	IF091-01
CIANOCOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF058-00
CICLOPIROX OLAMINA	IF092-00
CICLOPIROX OLAMINA SOLUÇÃO TÓPICA	EF059-00
CIMETIDINA	IF093-00
CIMETIDINA COMPRIMIDOS	EF060-00
CIPIONATO DE ESTRADIOL	IF094-01
CIPROFLOXACINO	IF095-00
CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF061-00
CITALOPRAM COMPRIMIDOS	EF062-00
CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF063-00
CITRATO DE LÍTIO	IF096-00
CITRATO DE POTÁSSIO	IF097-00
CITRATO DE SÓDIO	IF098-00
CLARITROMICINA	IF099-01
CLARITROMICINA COMPRIMIDOS	EF064-00
CLARITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF065-00
CLAVULANATO DE POTÁSSIO	IF100-01
CLOFAZIMINA	IF101-00
CLONAZEPAM	IF102-00
CLONAZEPAM COMPRIMIDOS	EF066-00
CLONAZEPAM SOLUÇÃO ORAL	EF067-00
CLORANFENICOL	IF103-00
CLORETO DE AMÔNIO	IF104-01
CLORETO DE CÁLCIO DI-HIDRATADO	IF105-00
CLORETO DE CÁLCIO HEXAIDRATADO	IF106-00
CLORETO DE METACOLINA	IF107-00
CLORETO DE SÓDIO	IF108-00
CLORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF068-00
CLORETO DE ZINCO	IF109-00

CLORIDRATO DE ALFENTANILA	IF110-00
CLORIDRATO DE AMILORIDA	IF111-00
CLORIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS	EF069-00
CLORIDRATO DE AMIODARONA	IF112-01
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA	IF113-00
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS	EF070-00
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS	EF071-00
CLORIDRATO DE BIPERIDENO	IF114-00
CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS	EF072-00
CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA	IF115-00
CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF073-00
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA	IF116-01
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS	EF074-00
CLORIDRATO DE CIMETIDINA	IF117-00
CLORIDRATO DE CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF075-00
CLORIDRATO DE CINCHOCAÍNA	IF118-00
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO	IF119-00
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS	EF076-00
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA	EF077-00
CLORIDRATO DE CLINDAMICINA	IF120-01
CLORIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS	EF078-00
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA	IF121-00
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA COMPRIMIDOS	EF079-00
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA SOLUÇÃO ORAL	EF080-00
CLORIDRATO DE DILTIAZEM	IF122-00
CLORIDRATO DE DILTIAZEM COMPRIMIDOS	EF081-00
CLORIDRATO DE DOPAMINA	IF123-00
CLORIDRATO DE DULOXETINA	IF124-01
CLORIDRATO DE DULOXETINA CÁPSULAS	EF082-00
CLORIDRATO DE EPINASTINA	IF125-00
CLORIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS	EF083-00
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL	IF126-00
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS REVESTIDOS	EF084-00
CLORIDRATO DE FENILEFRINA	IF127-00
CLORIDRATO DE FEXOFENADINA	IF128-01
CLORIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS	EF085-00
CLORIDRATO DE FLUOXETINA	IF129-01
CLORIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS	EF086-00
CLORIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS	EF087-00
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA	IF130-00
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS	EF088-00
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF089-00
CLORIDRATO DE IMIPRAMINA	IF131-00
CLORIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS	EF090-00
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA	IF132-00
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL	EF091-00

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA	EF092-00
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF093-00
CLORIDRATO DE MEFLOQUINA	IF133-00
CLORIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS	EF094-00
CLORIDRATO DE METFORMINA	IF134-00
CLORIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS	EF095-00
CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS	EF096-00
CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF097-00
CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO ORAL	EF098-00
CLORIDRATO DE NAFAZOLINA	IF135-00
CLORIDRATO DE PILOCARPINA	IF136-00
CLORIDRATO DE PIRIDOXINA	IF137-00
CLORIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS	EF099-00
CLORIDRATO DE PROMETAZINA	IF138-00
CLORIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS	EF100-00
CLORIDRATO DE PROMETAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF101-00
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL	IF139-00
CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS	EF102-01
CLORIDRATO DE RANITIDINA	IF140-01
CLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS	EF103-00
CLORIDRATO DE SERTRALINA	IF141-01
CLORIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS	EF104-00
CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADA CÁPSULAS	EF105-00
CLORIDRATO DE TETRACAÍNA	IF142-00
CLORIDRATO DE TETRACICLINA	IF143-00
CLORIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS	EF106-01
CLORIDRATO DE TETRIZOLINA	IF144-00
CLORIDRATO DE TIAMINA	IF145-00
CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS	EF107-00
CLORIDRATO DE TIAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF108-00
CLORIDRATO DE TRAMADOL	IF146-00
CLORIDRATO DE TRAMADOL SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF109-00
CLORIDRATO DE VERAPAMIL	IF147-00
CLORIDRATO DE VERAPAMIL COMPRIMIDOS	EF110-00
CLORIDRATO DE VERAPAMIL SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF111-00
CLOROIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO	IF148-00
CLOROQUINA	IF149-00
CLORPROPAMIDA	IF150-00
CLORPROPAMIDA COMPRIMIDOS	EF112-00
CLORTALIDONA	IF151-00
CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	EF113-00
CLOZAPINA	IF152-00
CLOZAPINA COMPRIMIDOS	EF114-00
COLCHICINA	IF153-00
COLCHICINA COMPRIMIDOS	EF115-00
DAPSONA	IF154-01

DEXAMETASONA	IF155-01
DEXAMETASONA ELIXIR	EF116-00
DIAZEPAM	IF156-00
DIAZEPAM COMPRIMIDOS	EF117-00
DIAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF118-00
DICLOFENACO POTÁSSICO	IF157-01
DICLOFENACO POTÁSSICO COMPRIMIDOS	EF119-00
DICLOFENACO SÓDICO	IF158-01
DIFOSFATO DE CLOROQUINA	IF159-00
DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS	EF120-00
DIFOSFATO DE PRIMAQUINA	IF160-00
DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS	EF121-00
DIGOXINA	IF161-00
DIGOXINA COMPRIMIDOS	EF122-00
DIGOXINA SOLUÇÃO ORAL	EF123-00
DIPIRONA MONOIDRATADA	IF162-00
DIPIRONA MONOIDRATADA COMPRIMIDOS	EF124-00
DIPIRONA MONOIDRATADA SOLUÇÃO ORAL	EF125-00
EFAVIRENZ	IF163-00
EFAVIRENZ COMPRIMIDOS	EF126-00
EMBONATO DE PIRVÍNIO	IF164-00
ENTACAPONA	IF165-01
ENTACAPONA COMPRIMIDOS	EF127-00
ERGOCALCIFEROL	IF166-00
ESPIRONOLACTONA	IF167-00
ESQUALANO	IF168-00
ESTEARATO DE MACROGOL	IF169-01
ESTEARATO DE ZINCO	IF170-00
ESTOLATO DE ERITROMICINA	IF171-00
ESTOLATO DE ERITROMICINA COMPRIMIDOS	EF128-00
ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSÃO ORAL	EF129-00
ESTRADIOL	IF172-01
ESTRONA	IF173-00
ÉTER ETÍLICO	IF174-00
ETINILESTRADIOL	IF175-00
ETIONAMIDA	IF176-01
ETIONAMIDA COMPRIMIDOS	EF130-00
FENINDIONA	IF177-00
FENITOÍNA	IF178-00
FENITOÍNA COMPRIMIDOS	EF131-00
FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF132-00
FENOBARBITAL	IF179-00
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS	EF133-00
FENOBARBITAL SOLUÇÃO ORAL	EF134-00
FENOL	IF180-00
FENOXIMETILPENICILINA POTÁSSICA	IF181-00

FITOMENADIONA	IF182-01
FLUCONAZOL	IF183-01
FLUCONAZOL CÁPSULAS	EF135-00
FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS	EF136-00
FLUNITRAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF137-00
FLUOCINOLONA ACETONIDA	IF184-00
FLUORESCEÍNA SÓDICA	IF185-01
FLUORETO DE SÓDIO	IF186-00
FLUORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL	EF138-00
FLUORETO ESTANOSO	IF187-00
FLUTAMIDA	IF188-00
FLUTAMIDA COMPRIMIDOS	EF139-00
FOLINATO DE CÁLCIO	IF189-01
FOSFATO DE ALUMÍNIO	IF190-00
FOSFATO DE AMÔNIO DIBÁSICO	IF191-00
FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DI-HIDRATADO	IF192-00
FOSFATO DE CÁLCIO TRIBÁSICO	IF193-00
FOSFATO DE CLINDAMICINA	IF194-00
FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF140-00
FOSFATO DE CODEÍNA	IF195-00
FOSFATO DE SÓDIO DIBÁSICO	IF196-00
FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO	IF197-00
FOSFATO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL	EF141-00
FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA	IF198-00
FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA	IF199-00
FTALATO DE ETILA	IF200-00
FURAZOLIDONA	IF201-00
FUROSEMIDA	IF202-01
FUROSEMIDA COMPRIMIDOS	EF142-01
FUROSEMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF143-00
GENFIBROZILA	IF203-00
GLIBENCLAMIDA	IF204-00
GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS	EF144-00
GLICEROL	IF205-00
GLICEROL SUPOSITÓRIOS	EF145-00
GLICINA	IF206-00
GLICLAZIDA	IF207-00
GLICONATO DE COBRE	IF208-00
GLICONATO DE MAGNÉSIO	IF209-00
GLICONATO DE ZINCO	IF210-00
GLICOSE	IF211-01
GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF146-00
GRISEOFULVINA	IF212-01
HALOPERIDOL	IF213-00
HALOPERIDOL COMPRIMIDOS	EF147-00
HALOPERIDOL SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF148-00

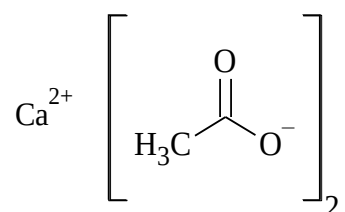
HALOPERIDOL SOLUÇÃO ORAL	EF149-00
HALOTANO	IF214-00
HEXILRESORCINA	IF215-00
HICLATO DE DOXICICLINA	IF216-01
HIDROCLOROTIAZIDA	IF217-00
HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS	EF150-00
HIDROCORTISONA	IF218-00
HIDROQUINONA	IF219-00
HIDROXICOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF151-00
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO	IF220-00
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS	EF152-00
HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO GEL	EF153-00
HIDRÓXIDO DE CÁLCIO	IF221-00
HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO	IF222-00
HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO	IF223-00
HIDRÓXIDO DE SÓDIO	IF224-00
HIPOCLORITO DE SÓDIO SOLUÇÃO DILUÍDA	EF154-00
IBUPROFENO	IF225-00
IBUPROFENO COMPRIMIDOS	EF155-00
IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL	EF156-00
INDOMETACINA	IF226-00
INDOMETACINA CÁPSULAS	EF157-00
INDOMETACINA SUPOSITÓRIOS	EF158-00
IODETO DE POTÁSSIO	IF227-00
IODETO DE SÓDIO	IF228-00
IODO	IF229-00
IODO, TINTURA FORTE	EF159-00
IODO, TINTURA FRACA	EF160-00
ISONIAZIDA	IF230-01
ISONIAZIDA COMPRIMIDOS	EF161-00
ISOTIOCIANATO DE ALILA	IF231-00
ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS	EF162-00
LACTATO DE CÁLCIO	IF232-00
LAMIVUDINA	IF233-01
LAMIVUDINA COMPRIMIDOS	EF163-00
LAMOTRIGINA	IF234-01
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS	EF164-00
LANATOSÍDEO C	IF235-00
LAURILSULFATO DE SÓDIO	IF236-00
LEFLUNOMIDA	IF237-00
LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS	EF165-00
LEVODOPA	IF238-01
LEVONORGESTREL	IF239-00
LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS	EF166-00
LIDOCAÍNA	IF240-00
LORATADINA	IF241-00

LORATADINA COMPRIMIDOS	EF167-00
LORATADINA SOLUÇÃO ORAL	EF168-00
LORATADINA E SULFATO DE PSEUDOEFEEDRINA SOLUÇÃO ORAL	EF169-00
LOSARTANA POTÁSSICA	IF242-00
MACROGOL	IF243-00
MALEATO DE CLORFENIRAMINA	IF244-00
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA	IF245-00
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS	EF170-00
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUÇÃO ORAL	EF171-00
MALEATO DE ENALAPRIL	IF246-01
MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS	EF172-00
MALEATO DE LEVOMEPRIMAZINA	IF247-00
MEBENDAZOL	IF248-00
MEBENDAZOL COMPRIMIDOS	EF173-00
MEBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL	EF174-00
MERBROMINA	IF249-00
MEROPENÉM	IF250-00
MEROPENÉM TRI-HIDRATADO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF175-00
MESILATO DE GEMIFLOXACINA COMPRIMIDOS	EF176-00
METABISSULFITO DE SÓDIO	IF251-00
METAFOSFATO DE POTÁSSIO	IF252-00
METILBROMETO DE HOMATROPINA	IF253-00
METILDOPA	IF254-00
METILDOPA COMPRIMIDOS	EF177-00
METILPARABENO	IF255-00
METOTREXATO	IF256-00
METRONIDAZOL	IF257-01
METRONIDAZOL COMPRIMIDOS	EF178-00
METRONIDAZOL SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF179-00
MICOFENOLATO DE MOFETILA	IF258-01
MICOFENOLATO DE MOFETILA COMPRIMIDOS	EF180-00
MICOFENOLATO DE SÓDIO	IF259-00
MICOFENOLATO DE SÓDIO COMPRIMIDOS	EF181-00
MITOTANO	IF260-00
MITOTANO COMPRIMIDOS	EF182-00
NAPROXENO	IF261-00
NICOTINAMIDA	IF262-00
NIFEDIPINO	IF263-01
NIFEDIPINO CÁPSULAS	EF183-00
NIMESULIDA	IF264-00
NIMESULIDA COMPRIMIDOS	EF184-00
NISTATINA	IF265-00
NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINAIS	EF185-00
NISTATINA CREME VAGINAL	EF186-00
NISTATINA SUSPENSÃO ORAL	EF187-00
NITAZOXANIDA	IF266-01

NITAZOXANIDA COMPRIMIDOS	EF188-00
NITAZOXANIDA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	EF189-00
NITRATO DE MICONAZOL	IF267-01
NITRATO DE PRATA	IF268-01
NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA	EF190-00
NITRATO DE TIAMINA	IF269-01
NITRITO DE SÓDIO	IF270-00
NITROFURANTOÍNA	IF271-00
NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS	EF191-00
NORFLOXACINO	IF272-00
OCTACLOROIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO	IF273-00
OCTACLOROIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO SOLUÇÃO	EF192-00
OFLOXACINO	IF274-00
OFLOXACINO COMPRIMIDOS	EF193-00
OFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA	EF194-00
ÓLEO DE AMENDOIM	IF275-00
ÓLEO DE GERGELIM	IF276-00
OMEPRAZOL	IF277-01
ÓXIDO DE MAGNÉSIO	IF278-00
ÓXIDO DE ZINCO	IF279-00
PANTOPRAZOL SÓDICO	IF280-00
PANTOPRAZOL SÓDICO CÁPSULAS	EF195-00
PANTOPRAZOL SÓDICO GRÂNULOS GASTRORRESISTENTES	EF196-00
PANTOTENATO DE CÁLCIO	IF281-00
PARACETAMOL	IF282-01
PARACETAMOL COMPRIMIDOS	EF197-00
PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL	EF198-00
PARAMINOBENZOATO DE POTÁSSIO	IF283-00
PERCLORATO DE POTÁSSIO	IF284-01
PERMANGANATO DE POTÁSSIO	IF285-00
PETROLATO BRANCO	IF286-00
PETROLATO LÍQUIDO	IF287-00
PIPERAZINA	IF288-00
PIRAZINAMIDA	IF289-01
PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS	EF199-00
PIRIMETAMINA	IF290-01
PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS	EF200-00
PIROXICAM	IF291-00
PIROXICAM CÁPSULAS	EF201-00
PIROXICAM GEL	EF202-00
POLISSORBATO 20	IF292-00
POLISSORBATO 40	IF293-00
POLISSORBATO 60	IF294-00
POLISSORBATO 80	IF295-00
PRAZIQUANTEL	IF296-00
PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS	EF203-00

PREDNISONA	IF297-00
PREDNISONA COMPRIMIDOS	EF204-00
PROGESTERONA	IF298-00
PROPILPARABENO	IF299-00
PROPILTIOURACILA	IF300-01
PROPIONATO DE TESTOSTERONA	IF301-00
RABEPRAZOL SÓDICO	IF302-00
RABEPRAZOL SÓDICO COMPRIMIDOS	EF205-00
RIFAMPICINA	IF303-00
RIFAMPICINA CÁPSULAS	EF206-00
RIFAMPICINA SUSPENSÃO ORAL	EF207-00
RITONAVIR CÁPSULAS	EF208-00
SACAROSE	IF304-00
SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL	EF209-00
SALICILATO DE METILA	IF305-00
SINVASTATINA	IF306-00
SINVASTATINA CÁPSULAS	EF210-00
SINVASTATINA COMPRIMIDOS	EF211-00
SOLUÇÕES PARA CONSERVAÇÃO DE ÓRGÃOS	EF212-00
SOLUÇÕES PARA DIÁLISE PERITONEAL	EF213-00
SOLUÇÕES PARA HEMOFILTRAÇÃO E HEMODIAFILTRAÇÃO	EF214-00
SOLUÇÕES PARA IRRIGAÇÃO	EF215-00
SULFADIAZINA	IF307-00
SULFADIAZINA COMPRIMIDOS	EF216-00
SULFAMETOXAZOL	IF308-01
SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS	EF217-00
SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA SUSPENSÃO ORAL	EF218-00
SULFAMETOXIPIRIDAZINA	IF309-00
SULFANILAMIDA	IF310-01
SULFATO DE ATROPINA	IF311-00
SULFATO DE ATROPINA MONOIDRATADO SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF219-00
SULFATO DE BÁRIO	IF312-00
SULFATO DE CÁLCIO	IF313-00
SULFATO DE CEFPIROMA	IF314-00
SULFATO DE CEFPIROMA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF220-00
SULFATO DE EFEDRINA	IF315-00
SULFATO DE EFEDRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF221-00
SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF222-00
SULFATO DE INDINAVIR	IF317-00
SULFATO DE MAGNÉSIO	IF318-00
SULFATO DE MORFINA	IF319-01
SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS	EF223-00
SULFATO DE MORFINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF224-00
SULFATO DE NEOMICINA	IF320-00
SULFATO DE POTÁSSIO	IF321-00
SULFATO DE PSEUDOEFEEDRINA	IF322-01

SULFATO DE SALBUTAMOL	IF323-00
SULFATO DE SALBUTAMOL COMPRIMIDOS	EF225-00
SULFATO DE SALBUTAMOL SOLUÇÃO ORAL	EF226-00
SULFATO DE SÓDIO	IF324-00
SULFATO DE ZINCO	IF325-00
SULFATO FERROSO	IF326-00
SULFATO FERROSO COMPRIMIDOS	EF227-00
SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO	IF316-00
SULFATO FERROSO SOLUÇÃO ORAL	EF228-00
SULFETO DE SELÊNIO	IF327-00
SULFITO DE SÓDIO	IF328-00
SULPIRIDA	IF329-01
TARTARATO DE ANTIMÔNIO E POTÁSSIO	IF330-00
TARTARATO DE ANTIMÔNIO E SÓDIO	IF331-00
TARTARATO DE METOPROLOL COMPRIMIDOS	EF229-00
TARTARATO DE POTÁSSIO E SÓDIO	IF332-00
TEOFILINA	IF333-01
TERCONAZOL	IF334-01
TERCONAZOL CREME	EF230-00
TIABENDAZOL	IF335-00
TIABENDAZOL COMPRIMIDOS	EF231-00
TIABENDAZOL POMADA	EF232-00
TIABENDAZOL SUSPENSÃO ORAL	EF233-00
TIAMAZOL	IF336-00
TOLMETINA SÓDICA	IF337-00
TRETINOÍNA	IF338-00
TRETINOÍNA CREME	EF234-00
TRETINOÍNA GEL	EF235-00
TRIMETOPRIMA	IF339-01
UREIA	IF340-00
VARFARINA SÓDICA	IF341-00
VARFARINA SÓDICA COMPRIMIDOS	EF236-00
VERMELHO AMARANTO	IF342-00
VERMELHO AMARANTO LACA DE ALUMÍNIO	IF343-00
VERMELHO DE PONCEAU	IF344-00
VERMELHO DE PONCEAU LACA DE ALUMÍNIO	IF345-00
ZIDOVUDINA	IF346-01
ZIDOVUDINA CÁPSULAS	EF237-00
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	EF238-00
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO ORAL	EF239-00
ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS	EF240-00

ACETATO DE CÁLCIO*Calcii acetat*

$\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$; 158,17

acetato de cálcio; 09629

Sal de cálcio do ácido acético (1:2)

[62-54-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$ em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, isento de odor, higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon acetato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 7,2 a 8,2. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Bário. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica* (5.2.13.2). Utilizar espectrofotômetro provido de lâmpada de cátodo oco de bário e selecionar a linha de emissão em 455,4 nm.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: preparar a solução de referência utilizando solução padrão de bário (0,1% Ba), diluída com água.

Procedimento: calcular o teor de bário na amostra a partir das leituras obtidas. No máximo 0,005% (50 ppm).

Estrôncio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica* (5.2.13.1), utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de magnésio e selecionar a linha de emissão em 460,7 nm.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: calcular o teor de estrôncio na amostra a partir das leituras obtidas. No máximo 0,05% (500 ppm).

Fluoreto. Determinar a concentração do íon fluoreto potenciometricamente. Utilizar eletrodo seletivo para o íon fluoreto. Preparar e armazenar todas as soluções em recipientes de plástico.

Solução tampão: transferir para um balão volumétrico de 250 mL, 73,5 g de citrato de sódio di-hidratado. Completar o volume com água. Homogeneizar.

Solução amostra: transferir 2 g da amostra para um béquer, adicionar 20 mL de água e 2 mL de ácido clorídrico, manter sob agitação até a completa dissolução da amostra. Adicionar 50 mL da *Solução tampão* e completar com água até 100 mL.

Solução padrão: dissolver em água quantidade, pesada com exatidão, de fluoreto de sódio SQR para obtenção de uma solução contendo 1,1052 mg/mL. Transferir 20 mL dessa solução para um balão volumétrico de 100 mL contendo 50 mL da *Solução tampão*. Completar volume com água e homogeneizar, obtendo solução a 100 µg/mL de íon fluoreto. A partir dessa solução, transferir para sucessivos balões volumétricos de 100 mL contendo, cada um, 50 mL da *Solução tampão* e 2 mL de ácido clorídrico, 100 µL, 200 µL, 300 µL e 500 µL da *Solução padrão*. Completar o volume com água, transferir cada solução para diferentes béqueres e proceder às leituras potenciométricas a fim de construir a curva analítica.

Procedimento: proceder às leituras potenciométricas e calcular a quantidade de fluoreto a partir das leituras obtidas. No máximo 0,005% (50 ppm).

Magnésio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de magnésio e selecionar a linha de emissão em 285,2 nm.

Solução amostra: preparar uma solução com 200 mg da amostra em 100 mL de água.

Procedimento: calcular o teor de magnésio na amostra a partir das leituras obtidas. No máximo 0,05% (500 ppm).

Nitrato. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar 5 mg de cloreto de sódio, 0,05 mL de índigo carmim SR e, sob agitação, 10 mL de ácido sulfúrico isento de nitrogênio. Uma coloração azul intensa persiste por, no mínimo, 10 minutos.

Potássio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de magnésio e selecionar a linha de emissão em 766,7 nm.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 1,25 g da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: calcular o teor de potássio na amostra a partir das leituras obtidas. No máximo 0,05% (500 ppm).

Sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de magnésio e selecionar a linha de emissão em 589 nm.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: calcular o teor de sódio na amostra a partir das leituras obtidas. No máximo 0,05% (500 ppm).

Alumínio (5.3.2.10). Dissolver 4 g da amostra em 100 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Pesar 1,5 g da amostra e proceder conforme *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). No máximo 0,001% (10 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,0354% (354 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 6 mL de ácido clorídrico 3 M e completar o volume para 25 mL utilizando água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 2 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,06% (600 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo 7,0%.

Substâncias facilmente oxidáveis. Dissolver 2 g da amostra em 10 mL de água em ebulição. Adicionar algumas pérolas de vidro, 6 mL de ácido sulfúrico 5 M e 0,3 mL de permanganato de potássio SR. Misturar, aquecer a ebulição durante cinco minutos. Deixar em repouso até que todo precipitado tenha decantado. Uma coloração rosa permanece na solução sobrenadante.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 300 mg da amostra e dissolver em 150 mL de água, contendo 2 mL de ácido clorídrico 3 M. Manter sob agitação e adicionar cerca de 30 mL de edetato dissódico 0,05 M SV a partir de uma bureta de 50 mL. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio M e 300 mg de azul de hidroxinaftol. Continuar a titulação até o ponto final, de coloração azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 7,909 mg de $C_4H_6CaO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

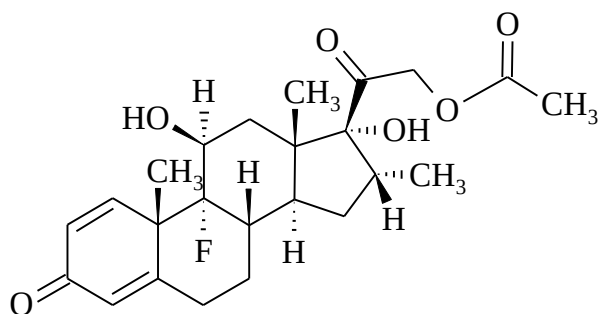
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante farmacêutico utilizado em soluções para diálise.

ACETATO DE DEXAMETASONA*Dexamethasoni acetat* $C_{24}H_{31}FO_6$; 434,50

acetato de dexametasona; 02819

(11 β , 16 α)-9-fluor-11,17-diidroxi-16-metil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-21-il acetato

[1177-87-3]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{24}H_{31}FO_6$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em dioxano, álcool etílico e em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +82 a +88, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de acetato de dexametasona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução amostra a 15 μ g/mL em álcool metílico, há máximos e mínimos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de solução similar de acetato de dexametasona SQR. As absorvidades, calculadas no comprimento de onda de absorvância máxima em torno de 239 nm, não diferem mais que 3% para as soluções amostra e padrão.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo fenila (4 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão formato pH 3,6: transferir 1,32 g de formato de amônio para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 900 mL de água e homogeneizar. Ajustar o pH para 3,6 com ácido fórmico e completar o volume com o mesmo solvente.

Fase móvel: mistura de *Tampão formato pH 3,6* e acetonitrila (3:2). Fazer ajustes se necessário.

Solução teste: transferir, quantitativamente, cerca de 200 mg de acetato de dexametasona para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em acetonitrila, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 40 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Tampão formato pH 3,6* para 100 mL e homogeneizar.

Procedimento: injetar 10 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos obtidos. A eficiência da coluna deve ser, no mínimo, 5400 pratos teóricos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, é, no máximo, 2,0% da área total sob os picos obtidos, incluindo a do pico principal. Nenhuma impureza individual obtida com a *Solução teste* poderá ser superior a 1,0%, comparada à área total sob os picos obtidos.

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa, sob pressão reduzida, a 105 °C, por três horas. No máximo 0,4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Solução tampão pH 6,0: transferir 3 mL de solução de hidróxido de sódio *M*, 138 mL de cloreto de potássio 0,5 *M* e 50 mL de fosfato de potássio monobásico 0,5 *M* para balão volumétrico de 1000 mL. Diluir com água para 1000 mL e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (55:45). Fazer ajustes se necessário.

Diluyente: mistura de acetonitrila e *Solução tampão pH 6,0* (1:1).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 100 mL do *Diluyente* e deixar em banho de ultrassom até obter uma solução límpida. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de acetato de dexametasona SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL e solubilizar com o *Diluyente*. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna deve ser, no mínimo, 1500 pratos teóricos. O fator de retenção deve ser menor do que 2,0. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz. Armazenar entre 15 °C e 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

ACETATO DE DEXAMETASONA CREME

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

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (65:35).

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

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

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2%.

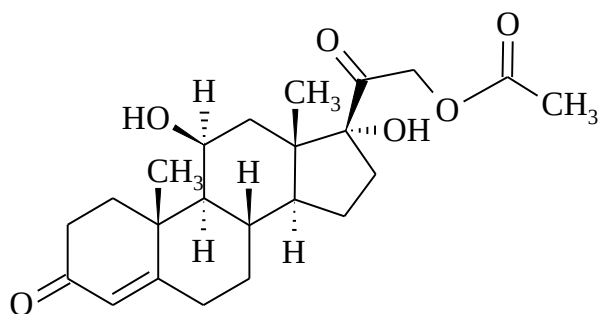
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{24}H_{31}FO_6$ no creme, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e ao abrigo do calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ACETATO DE HIDROCORTISONA*Hydrocortisoni acetat* $C_{23}H_{32}O_6$; 404,50

acetato de hidrocortisona; 04666

Acetato de 11 β ,17-dihidroxi-3,20-dioxopregn-4-eno-21-il
[50-03-3]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{23}H_{32}O_6$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino de coloração branca. *Ponto de fusão (5.2.2):* em torno de 220 °C, com decomposição.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico absoluto.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +158 a +167, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10 mg/mL em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de cloreto de metileno, éter, álcool metílico e água (73:15:10:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução teste: dissolver 10 mg da amostra em álcool metílico:cloreto de metileno (1:9) e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (1): dissolver 20 mg de acetato de hidrocortisona SQR em álcool metílico:cloreto de metileno (1:9) e completar o volume para 20 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): dissolver 10 mg de acetato de cortisona em *Solução (1)* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução teste* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*. Nebulizar a placa com solução alcoólica de ácido sulfúrico SR. Aquecer a 120 °C durante 10 minutos ou até o aparecimento de manchas e deixar esfriar. A mancha principal obtida com a *Solução teste*, corresponde em posição, cor e dimensões, à mancha principal obtida com a *Solução (1)* quando examinada à luz do dia e sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma da *Solução (2)* demonstra duas manchas claramente separadas.

C. Adicionar cerca de 2 mg de amostra em 2 mL de ácido sulfúrico e agitar até completa dissolução. Aguardar cinco minutos. Desenvolver-se-á uma intensa coloração castanho-avermelhada com fluorescência verde que é principalmente intensa quando visualizada em luz ultravioleta (365 nm). Adicionar a essa solução 10 mL de água e homogeneizar. A coloração enfraquece e a fluorescência sob luz ultravioleta permanece.

D. Satisfaz às reações do grupo acetila (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 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 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (40:60).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 2 mg de acetato de hidrocortisona SQR e 2 mg de acetato de cortisona. Transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolver, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Pipetar 1 mL dessa solução, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar 20 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos de acetato de hidrocortisona e acetato de cortisona é, no mínimo, 4,2.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o percentual de cada impureza na amostra. Para qualquer impureza individual, no máximo, 1,0% da área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão* e, no máximo, um pico com área maior que 0,5% da área sob o pico principal obtido na *Solução padrão*. Para o total de impurezas encontradas, no máximo, 1,5% da área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão*. Ignorar picos com área menor que 0,05% da área sob o pico principal obtido na *Solução padrão*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em álcool etílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em álcool etílico, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 241 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{23}H_{32}O_6$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

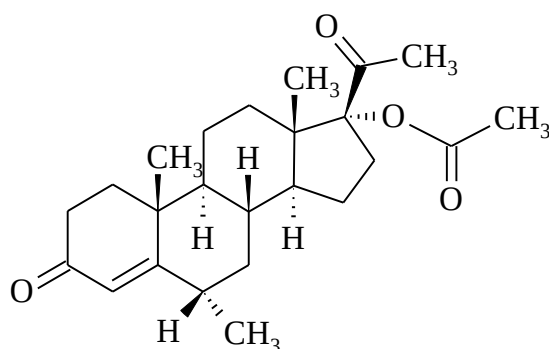
Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Corticosteroide.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA*Medroxyprogesteroni acetat* $C_{24}H_{34}O_4$; 386,53

acetato de medroxiprogesterona; 05563

Acetato de 6-metil-3,20-dioxopregn-4-eno-17-il
[71-58-9]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{24}H_{34}O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca a quase branca.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em dioxano e moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +45 a +51. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de acetato de medroxiprogesterona SQR, preparado de maneira idêntica. Não é necessário dessecar a amostra.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 241 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de acetato de medroxiprogesterona SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (3:2). Fazer ajustes se necessário.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 62,5 g de acetato de medroxiprogesterona e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de acetato de medroxiprogesterona SQR na *Fase móvel* e diluir, adequadamente, de modo a obter solução a 50 µg/mL.

Solução de resolução: dissolver adequadamente, quantidade de acetato de megestrol e de acetato de medroxiprogesterona SQR em *Fase móvel* para obter solução a 40 µg/mL para ambos.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de acetato de megestrol e acetato de medroxiprogesterona é, no mínimo, 1,5. Injetar replicatas da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o percentual de cada impureza presente na amostra. No máximo 1,0% de qualquer impureza individual. No máximo 1,5% do total de impurezas encontradas. Ignorar picos com área menor que 0,05% do pico principal obtido com a *Solução padrão*.

Limite de acetato de medroxiprogesterona composto relacionado A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hexano, éter metil *terc*-butílico, tetraidrofurano (45:45:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

Solução (2): dissolver 0,2 g de acetato de medroxiprogesterona SQR e 1 mg de acetato de medroxiprogesterona composto relacionado A SQR em cloreto de metileno e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e desenvolver o cromatograma novamente. Remover a placa, deixar secar em estufa a 120 °C por 10 minutos. Nebulizar a placa com uma solução alcoólica de ácido p-tolueno sulfônico 0,02 g/mL. Aquecer a placa a 120 °C por 10 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha fluorescente azul com valor de R_f maior que a mancha principal de acetato de medroxiprogesterona obtida a partir da *Solução (1)*, tem intensidade máxima igual a mancha obtida com valor de R_f correspondente obtida na *Solução (2)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (60:40).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo diluente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de acetato de medroxiprogesterona SQR na *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 100 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%. O fator de cauda é, no máximo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{24}H_{34}O_4$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

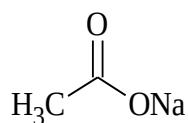
Em recipiente opaco, hermeticamente fechado e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Progestágeno.

ACETATO DE SÓDIO*Natrii acetat* $C_2H_3NaO_2$; 82,03

acetato de sódio; 00087

Sal de sódio do ácido acético (1:1)

[127-09-3]

 $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$; 136,08

acetato de sódio tri-hidratado; 00088

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

[6131-90-4]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais incolores, transparentes, ou pó cristalino branco, granular, ou flocos brancos. Efloresce ao ar quente e seco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon acetato (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

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

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

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

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

Cloretos (5.3.2.1). O equivalente a 1 g de acetato de sódio anidro não apresenta mais cloretos que o equivalente a 1,0 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* SV. No máximo 0,035% (350 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Proceder conforme descrito em *Método I* utilizando 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Utilizar 0,2 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver o equivalente a 2 g de acetato de sódio anidro em balão volumétrico de 25 mL utilizando água como solvente e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, utilizando 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). O equivalente a 10 g de acetato de sódio anidro não apresenta mais sulfatos que o equivalente a 1 mL de ácido sulfúrico padrão (H_2SO_4 0,005 *M* SV). No máximo 0,005% (50 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. A forma hidratada perde de 38% a 41% do seu peso; a forma anidra perde no máximo 1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar quantidade equivalente a 0,2 g de acetato de sódio previamente dessecado e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecer se necessário para completa solubilização. Adicionar duas gotas de 1-naftolbenzeína SI. Titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 8,203 mg de $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

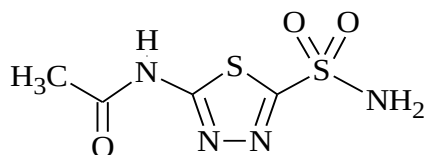
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico utilizado em soluções para diálise.

ACETAZOLAMIDA*Acetazolamidum*

C₄H₆N₄O₃S₂; 222,25

acetazolamida; 00063

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

[59-66-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C₄H₆N₄O₃S₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia, acetato de etila e álcool isopropílico (20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária do cromatograma obtido com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

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

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 0,96 g da amostra em 20 mL de água, aquecer à ebulição até completa dissolução. Resfriar com agitação e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*, utilizando 1 mL de ácido sulfúrico padrão (H_2SO_4 0,005 M SV). No máximo 0,05% (500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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 $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

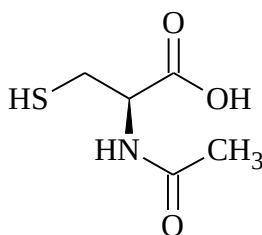
Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

ACETILCISTEÍNA
Acetylcysteinum

C₅H₉NO₃S; 163,19
acetilcisteína; 00067
N-Acetil-L-cisteína
[616-91-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₅H₉NO₃S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase incolor.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

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

Rotação óptica específica (5.2.8): +21 a +27, em relação à substância dessecada. Em balão volumétrico de 25 mL, adicionar 1,25 g da amostra, 1 mL de edetato dissódico a 1% (p/v), 3,75 mL de hidróxido de sódio SR e homogeneizar. Completar o volume com tampão fosfato pH 7,0.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 70 °C, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

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

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

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

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

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

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g de acetilcisteína SQR para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metabissulfito sódico 0,05% (p/v). Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metabissulfito sódico 0,05% (p/v), obtendo solução a 0,5 mg/mL de acetilcisteína SQR e 0,25 mg/mL de DL-fenilalanina.

Injetar replicatas de 5 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos correspondentes à acetilcisteína e à DL-fenilalanina é, no mínimo, 6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 5 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à acetilcisteína e à DL-fenilalanina. Calcular o teor de $C_5H_9NO_3S$ na amostra, a partir das respostas obtidas para a relação acetilcisteína/DL-fenilalanina, com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

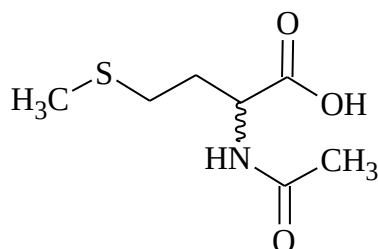
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Mucolítico.

ACETILRACEMETIONINA
Acetylmethioninum

C₇H₁₃NO₃S; 191,25
acetilracemetionina; 11029
N-Acetil-DL-metionina
[1115-47-5]

Contém, no mínimo, 98,0% de C₇H₁₃NO₃S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. pó cristalino branco.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool etílico em ebulição.

Constantes físico-químicas.

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

Rotação óptica específica (5.2.8). -0,05 a +0,05. Dissolver 1,00 g da amostra em ácido clorídrico 25% (p/v) e completar o volume até 50 mL.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de acetilracemetionina SQR, preparado de maneira idêntica.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 0,2 g da amostra em 2 mL de água destilada. A preparação obtida é límpida (5.2.25). Adicionar 38 mL de água destilada e reservar esta solução para os demais ensaios.

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

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

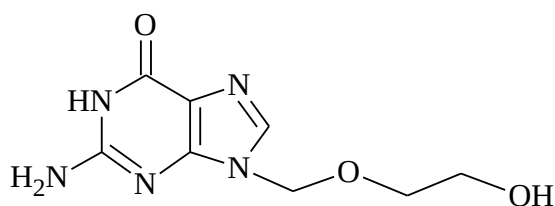
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Lipotrópico.

ACICLOVIR
Aciclovirum

$C_8H_{11}N_5O_3$; 225,21

aciclovir; 00082

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

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, de solução a 0,0015% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em 255 nm e um ombro inclinado em torno de 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de aciclovir SQR.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e hidróxido de amônio (80:20:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

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

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

Água (5.2.20.1). No máximo 6,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

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

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m a 10 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 3,0 mL/minuto.

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

Solução de guanina: pesar, com exatidão, cerca de 8,75 mg de guanina, transferir 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: pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL com auxílio de 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar 80 mL de água, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M e homogeneizar.

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

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a guanina e 1 para o aciclovir. O fator de cauda para os picos analisados é, no máximo, 2,0. A resolução entre o aciclovir e a guanina é, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiviral.

ACICLOVIR COMPRIMIDOS

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: pá, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

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

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_{11}N_5O_3$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio 13,5 M, álcool metílico e cloreto de metileno (2:20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

Limite de guanina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulose F₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool *n*-propílico, hidróxido de amônio 13,5 M e sulfato de amônio a 5% (p/v) (10:30:60), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de aciclovir para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos ou mais, se necessário, 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 (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C₈H₁₁N₅O₃ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 560, em 255 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ACICLOVIR CREME

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de guanina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulose F₂₅₄, como suporte. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

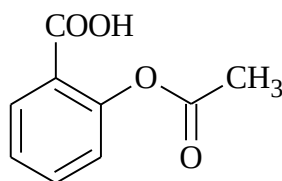
Em recipientes bem fechados, em local seco e temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Acidum acetylsalicylicum



C₉H₈O₄; 180,16
ácido acetilsalicílico; 00089
Ácido 2-(acetiloxi)benzoico
[50-78-2]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 101,0% de C₉H₈O₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

| **Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 9 mL de álcool etílico. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). 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 octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções descritas a seguir imediatamente antes do uso.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico, acetonitrila e água (2:400:600).

Solução amostra: dissolver 0,10 g da amostra em acetonitrila e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução padrão 1: dissolver 50,0 mg de ácido salicílico até o volume de 50 mL com *Fase móvel*. Diluir 1 mL dessa solução com *Fase móvel* até 100 mL.

Solução padrão 2: dissolver 10,0 mg de ácido salicílico até o volume de 10 mL com *Fase móvel*. Diluir 1 mL dessa solução com 0,2 mL da *Solução amostra* até 100 mL com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão 2*. A resolução entre ácido acetilsalicílico e ácido salicílico é, no mínimo, 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão 1* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas durante sete vezes o tempo de retenção do ácido salicílico e medir as áreas sob os picos. Desconsiderar os picos com área inferior a 0,25 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão 1*.

Qualquer pico secundário obtido com a *Solução amostra* deve ser menor que o pico principal obtido com a *Solução padrão 1* (0,1%). A soma das áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução amostra* deve ser menor que 2,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão 1* (0,25%).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em acetona, completar o volume para 25 mL com o mesmo solvente e adicionar 2 mL de água. Adicionar 1,2 mL de tioacetamida SR e 2 mL de tampão acetato pH 3,5. Homogeneizar e deixar em repouso por cinco minutos. Qualquer coloração desenvolvida não é mais escura do que a do padrão, preparado com 25 mL de acetona, 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*, 1,2 mL de tioacetamida SR e 2 mL de tampão acetato pH 3,5. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em dessecador contendo sílica-gel, à temperatura ambiente, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

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

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, cinco minutos.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

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

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_9H_8O_4$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 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 hidróxido de sódio 0,5 M SV com ácido clorídrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de $C_9H_8O_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

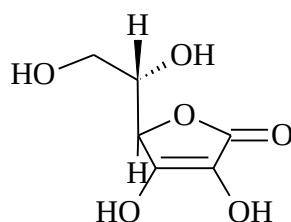
Em recipientes perfeitamente fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO ASCÓRBICO

Acidum ascorbicum



C₆H₈O₆; 176,12
ácido ascórbico; 00104
Ácido L-ascórbico
[50-81-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C₆H₈O₆, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

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

Rotação óptica específica (5.2.8): +20,5 a +21,5, determinado em solução a 10% (p/v), em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em dessecador a vácuo, sob atmosfera de ácido sulfúrico, por 24 horas. No máximo 0,4%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS

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

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. A partir do pó, preparar solução a 2% (p/v) de ácido ascórbico em álcool etílico, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito nos testes **A.** e **B.** de *Identificação* na monografia de *Ácido ascórbico*, utilizando 2 mL da solução obtida.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com água para obter solução a 0,5 mg/mL de ácido ascórbico. 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 $C_6H_8O_6$ dissolvida, a partir do título da solução padrão de diclorofenol-indofenol.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_6H_8O_6$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL

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

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool etílico e água (120:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

D. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

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

DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,2 g de ácido ascórbico para erlenmeyer. Adicionar 100 mL de água isenta de dióxido de carbono e prosseguir conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Ácido ascórbico* a partir de “e 25 mL de ácido sulfúrico M...”. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 8,806 mg de $C_6H_8O_6$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

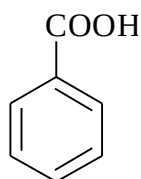
Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO BENZOICO

Acidum benzoicum



C₇H₆O₂; 122,12
ácido benzoico; 00115
Ácido benzoico
[65-85-0]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de C₇H₆O₂, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, cristalino ou cristais incolores.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, solúvel em água em ebulição, facilmente solúvel em álcool etílico e ácidos graxos.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Dissolver 5 g de amostra em 100 mL de álcool etílico. Satisfaz às reações do íon benzoato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g de amostra em 100 mL de álcool etílico. A preparação obtida é límpida (5.2.25).

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

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

Compostos halogenados e haletos. Preparar as soluções conforme descrito a seguir.

Nota: toda a vidraria utilizada deve estar isenta de cloretos. Uma maneira de se conseguir isso é preencher a vidraria com uma solução de ácido nítrico a 50% (p/v) e deixá-la em repouso por pelo menos 12 horas ou no banho de ultrassom pelo tempo necessário. No dia seguinte, lavar a vidraria com água e guardá-la preenchida com água. É recomendado que se tenha uma vidraria reservada para a execução desse teste.

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

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

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

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

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método II*. Pesar 2 g de amostra, dissolver em álcool etílico e completar o volume para 25 mL. Preparar a solução padrão utilizando álcool etílico como solvente. No máximo 0,001% (10 ppm).

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA/CATEGORIA

Antimicrobiano; conservante

ÁCIDO BÓRICO

Acidum boricum

H₃BO₃; 61,83
ácido bórico; 00116
Ácido bórico
[10043-35-3]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de H₃BO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em água em ebulição e glicerol a 85% (v/v), solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

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

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

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar sobre sílica-gel por cinco horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

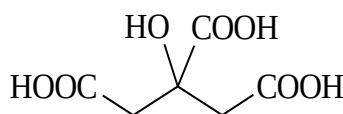
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Antisséptico e adjuvante farmacêutico.

ÁCIDO CÍTRICO*Acidum citricum* $C_6H_8O_7$; 192,12

ácido cítrico; 00134

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico

[77-92-9]

 $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$; 210,14

ácido cítrico monoidratado; 09852

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

[5949-29-1]

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

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

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

D. Satisfaz às reações do íon citrato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 2 g da amostra em água e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

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

Ácido oxálico. Pesar o equivalente a 0,8 g de ácido cítrico e dissolver em 4 mL de água. Adicionar 3 mL de ácido clorídrico e 1 g de zinco granulado. Ferver por um minuto e esfriar por dois minutos.

Transferir o sobrenadante líquido para um tubo de ensaio contendo 0,25 mL de solução de cloridrato de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para um tubo graduado e adicionar igual volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio SR. Agitar e deixar em repouso por 30 minutos. A cor rosa desenvolvida na solução não deve ser mais intensa do que a desenvolvida pelo padrão de ácido oxálico, preparado da mesma maneira, usando 4 mL de uma solução de ácido oxálico a 0,01% (p/v).

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

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

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

Água (5.2.20.1). Para a forma anidra, determinar em 2 g da amostra. No máximo 1%. Para a forma hidratada, determinar em 0,5 g da amostra. Entre 7,5 e 9,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água, aquecendo brandamente, se necessário, até dissolução completa. Titular com hidróxido de sódio M SV, usando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 64,040 mg de C₆H₈O₇.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

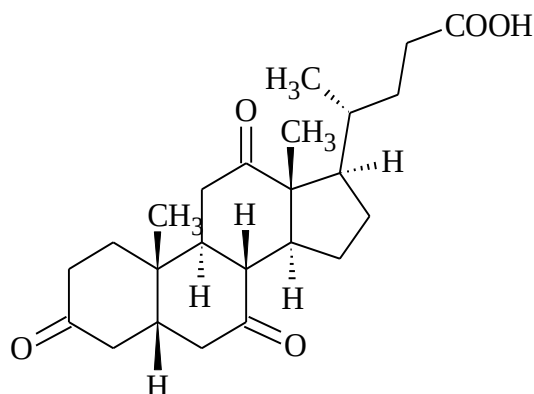
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Acidulante.

ÁCIDO DESIDROCÓLICO

Acidum dehydrocholicum



C₂₄H₃₄O₅; 402,53

ácido desidrocólico; 00157

Ácido (5β)-3,7,12-trioxocolan-24-oico
[81-23-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C₂₄H₃₄O₅, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em ácido acético glacial e álcool etílico. Solúvel em hidróxidos e carbonatos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

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

Rotação óptica específica (5.2.8): +29,0 a +32,5. Determinar em solução a 2% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Bário. Dissolver 2 g da amostra em 100 mL de água e ferver por dois minutos. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico SR e ferver por mais dois minutos, esfriar e filtrar. Lavar o filtro com água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico M a 10 mL do filtrado. A solução obtida não deve turvar nem precipitar.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra, em estufa. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Colagogo.

ÁCIDO ESTEÁRICO

Acidum stearicum

ácido esteárico; 00182

Ácido octadecanoico

[57-11-4]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco a branco-amarelado, ou cristais brancos, floculosos e cerosos, ou massas sólidas brancas a fracamente amareladas. Odor leve, semelhante ao de sebo não rançoso.

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

Constantes físico-químicas.

Temperatura de congelamento (5.2.4): não inferior a 54 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

Índice de acidez (5.2.29.7). 194 a 212.

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

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

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 4 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

Pesquisa e identificação de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpra o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

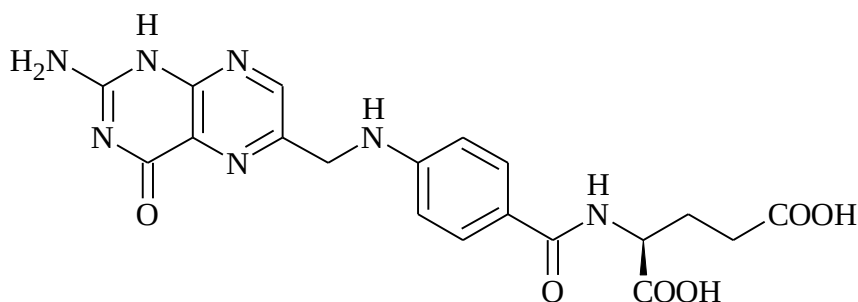
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

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

ÁCIDO FÓLICO

Acidum folicum



C₁₉H₁₉N₇O₆; 441,40

ácido fólico; 00194

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

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₉H₁₉N₇O₆, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, amarelo-alaranjado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, insolúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Solúvel em ácido clorídrico, produzindo soluções amarelo-pálidas.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

Água (5.2.20.1). No máximo 8,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A resolução entre metilparabeno e ácido fólico é, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas da razão entre os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₉H₁₉N₇O₆ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação ácido fólico/metilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hematopoiético.

ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS

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

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 500 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm. Usar cubas âmbar ou realizar o teste em condições específicas de iluminação.

Tempo: 45 minutos.

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

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{19}N_7O_6$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 283 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; vazão da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

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

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

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

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₉H₁₉N₇O₆ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

ÁCIDO FOSFÓRICO

Acidum phosphoricum

H₃PO₄; 97,99
ácido fosfórico; 00199
Ácido fosfórico
[7664-38-2]

Contém, no mínimo, 85,0% e, no máximo, 88,0%, de H₃PO₄.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido xaroposo, límpido, incolor, corrosivo.

Solubilidade. Miscível em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Quando cuidadosamente neutralizado com hidróxido de sódio *M*, usando fenolftaleína *SI* como indicador, satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Ácido fosforoso e hipofosforoso. Diluir 6 mL da amostra em 14 mL de água. Aquecer 5 mL da diluição em banho-maria e adicionar 2 mL de nitrato de prata *SR*. A mistura não deve escurecer ou formar precipitado.

Fosfatos alcalinos. Transferir 1 mL da amostra para um tubo de Nessler e adicionar 6 mL de éter etílico e 2 mL de álcool etílico. Nenhuma turvação é produzida.

Substâncias precipitáveis pela amônia. Para o preparo da *Solução amostra*, dissolver 10 g da amostra e diluir para 100 mL com água. Pipetar 6,7 mL da *Solução amostra* e completar o volume para 10 mL com água. Adicionar 8 mL de amônia *SR*. A preparação obtida não é mais opalescente que a mistura de 6,7 mL da *Solução amostra* em 18 mL de água.

Sulfatos. Diluir 6 mL da amostra em 90 mL de água e adicionar 1 mL de cloreto de bário *SR*. Nenhum precipitado se forma imediatamente.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar 15 mL da *Solução amostra* obtida em *Substâncias precipitáveis pela amônia*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). A 15 mL da *Solução amostra* obtida em *Substâncias precipitáveis pela amônia*, adicionar 1 mL de nitrato de prata *SR*. Preparar o padrão concomitantemente misturado 1 mL de ácido nítrico *SR*, 0,21 mL de ácido clorídrico 0,01 *M SV*, 1 mL de nitrato de prata *SR* e 13,79 mL de água. Após cinco minutos ao abrigo da luz, observar os tubos no sentido do eixo longitudinal de cima para baixo e sobre fundo escuro. Se a preparação da amostra apresentar opalescência, deverá ser menos intensa que a da preparação padrão. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar 2 mL da *Solução amostra* obtida em *Substâncias precipitáveis pela amônia*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro* (10 ppm *Fe*) como padrão. No máximo 0,005% (50 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra, transferir para um erlenmeyer e acrescentar 10 g de cloreto de sódio e 30 mL de água. Titular com hidróxido de sódio *M SV* utilizando fenolftaleína SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 49,000 mg de H_3PO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e de vidro.

ROTULAGEM

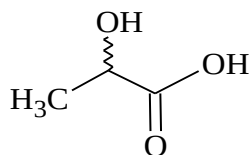
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Preparação de ácido fosfórico diluído.

ÁCIDO LÁCTICO

Acidum lacticum



$C_3H_6O_3$; 90,08

ácido láctico; 00274

Ácido 2-hidroxipropânico

[50-21-5]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido viscoso incolor ou levemente amarelado.

Solubilidade. Miscível com água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Satisfaz às reações do íon lactato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

Substâncias facilmente carbonizáveis. Lavar um tubo de ensaio com ácido sulfúrico e deixar escorrer por 10 minutos. Adicionar ao tubo de ensaio 5 mL de ácido sulfúrico e, cuidadosamente, acrescentar 5 mL da amostra, de modo a não misturar os líquidos. Manter o tubo a uma temperatura de 15°C . Após 15 minutos, nenhuma coloração escura se desenvolve na interface entre os dois ácidos.

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

Ácidos oxálico, cítrico e fosfórico. A 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* 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 cinco minutos. Qualquer opalescência na preparação, antes ou depois do aquecimento, não é mais intensa que a de uma mistura de 1 mL de água e 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*.

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

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

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

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

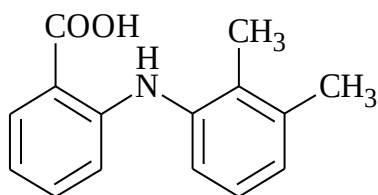
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tamponante.

ÁCIDO MEFENÂMICO

Acidum mefenamicum



$C_{15}H_{15}NO_2$; 241,29

ácido mefenâmico; 00286

Ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico
[61-68-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{15}NO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó microcristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico e álcool metílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 380 nm, de solução a 0,002% (p/v) em mistura de ácido clorídrico *M* e álcool metílico (1:99), há máximos em 279 nm e em 350 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 279 nm e 350 nm está compreendida entre 1,1 e 1,3.

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

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* e *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução teste: transferir, quantitativamente, cerca de 100 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em *Fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ácido mefenâmico SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução a 10 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução teste* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos obtidos. Nenhuma impureza individual obtida com a *Solução teste* é maior que 0,1%, e nem o somatório de todas as impurezas é maior que 0,5% quando comparados ao pico principal obtido com a *Solução padrão*.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por quatro horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 5,0: fosfato monobásico de amônio 50 mM, pH 5,0, ajustado com hidróxido de amônio 3 M.

Fase móvel: mistura de acetonitrila, *Tampão fosfato pH 5,0* e tetraidrofurano (46:40:14). Desgaseificar e filtrar.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 500 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ácido mefenâmico SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,2 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 8200 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 1,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₅H₁₅NO₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

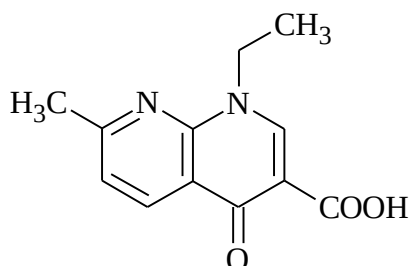
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico.

ÁCIDO NALIDÍXICO

Acidum nalidixicum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$; 232,24

ácido nalidíxico; 00294

Ácido 1-etil-1,4-di-hidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico

[389-08-2]

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

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

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

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Absorção de luz. Dissolver 1,5 g da amostra em balão volumétrico de 50 mL com cloreto de metileno e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. A absorvância da solução (5.2.14) medida em 420 nm é, no máximo, 0,10.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia SR, cloreto de metileno e álcool etílico (10:20:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 30 mL de dimetilformamida, previamente neutralizada, utilizando timolftaleína SI como indicador. Titular com metóxido de lítio 0,1 M SV, utilizando timolftaleína SI como indicador. Utilizar agitador magnético e tomar precauções para evitar absorção de dióxido de carbono atmosférico. Cada mL de metóxido de lítio 0,1 M SV equivale a 23,224 mg de C₁₂H₁₂N₂O₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

C. Secar o resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação*, a 105 °C por duas horas. Temperatura de fusão (**5.2.2**): em torno de 228 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de amônia 5 M, cloreto de metileno e álcool etílico (20:30:50), 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 de pó equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico em 50 mL de cloreto de metileno, agitar por 15 minutos, filtrar e evaporar até secar. Dissolver o resíduo em 5 mL de cloreto de metileno.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com cloreto de metileno. Pipetar 5 mL, transferir para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com cloreto de metileno e homogeneizar.

Solução (3): Pipetar 4 mL da *Solução (2)*, transferir para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com cloreto de metileno e homogeneizar.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: pá, 60 rpm.

Tempo: 30 minutos.

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

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de ácido nalidíxico se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 150 mL de hidróxido de sódio M, agitar por três minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Deixar a solução em repouso por 15 minutos. Transferir 2 mL para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir a absorvância da solução resultante em 334 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 494, em 334 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSÃO ORAL

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

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

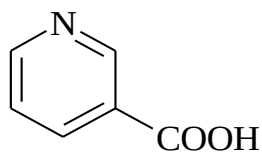
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁCIDO NICOTÍNICO

Acidum nicotinicum



$C_6H_5NO_2$; 123,11

ácido nicotínico; 00296

Ácido 3-piridinacarboxílico

[59-67-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_6H_5NO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino branco ou cristais brancos. *Ponto de fusão (5.2.2):* em torno de 235 °C.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em água em ebulição e em álcool etílico em ebulição. Facilmente solúvel em soluções de hidróxidos e carbonatos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se for realizado o teste A. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido nicotínico SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 300 nm, da *Solução amostra* obtida no método de *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de ácido nicotínico SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 237 nm e 262 nm está compreendida entre 0,46 e 0,50.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 15 °C; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

Eluente A: misturar 2 mL de ácido acético glacial em 950 mL de água pH 5,6 previamente ajustado com amônia diluída, diluir com água para 1000 mL e homogeneizar.

Eluente B: mistura de acetonitrila e álcool metílico (50:50).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 10	100	0	isocrática
10 - 30	100 → 20	0 → 80	gradiente linear
30 - 35	20	80	isocrática
35 - 40	20 → 100	80 → 0	gradiente linear
40 - 48	100	0	isocrática

Solução (1): dissolver 0,12 g da amostra, pesada com exatidão, em 200 µL de amônia diluída e diluir para 10 mL com *Eluente A*.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Eluente A*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com *Eluente A* e homogeneizar.

Solução (3): preparar solução contendo 12 µg/mL de impureza A (ácido 6-metilnicotínico) e de impureza B (ácido 6,6'-dinicotínico) em *Eluente A* ou dissolver o conteúdo do frasco de mistura de impurezas do ácido nicotínico SQR (contendo as impurezas A e B) em 1 mL do *Eluente A*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (3)*. A resolução entre os picos das impurezas A e B é, no mínimo, 1,5. Em relação ao ácido nicotínico (tempo de retenção em torno de seis minutos), o tempo de retenção relativo da impureza A é cerca de 2,7; da impureza B é cerca de 2,8.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na *Solução (1)*. Qualquer impureza individual, apresenta, no máximo, 0,5 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com *Solução (2)* (0,05%). O total de impurezas encontradas é de, máximo, 0,5 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com *Solução (2)* para impurezas totais (0,05%). Não considerar picos com área inferior a 0,3 vez a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,03%).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 40 mL de água aquecida. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. Utilizar 0,30 mL de ácido clorídrico 0,01 M SV. No máximo 0,02% (200 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 40 mL de água aquecida. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. Utilizar 0,20 mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV. No máximo 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Misturar 1 g da amostra com 4 mL de ácido acético M, diluir em água para 25 mL, aquecer cautelosamente a preparação até completa solubilização e resfriar. Prosseguir com o ajuste do pH e diluição com água, conforme descrito no *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por uma hora. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 200 mg da amostra e dissolver em *Tampão fosfato pH 7,0*. Completar o volume para 500 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com *Tampão fosfato pH 7,0* e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância das soluções resultante em 262 nm, utilizando *Tampão fosfato pH 7,0* para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_6H_5NO_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

Tampão fosfato pH 7,0: dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água. Ajustar para pH 7,0 com solução de hidróxido de sódio 50% (p/v).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

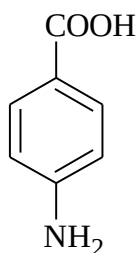
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

ÁCIDO PARAMINOBENZOICO*Acidum 4-aminobenzoicum* $C_7H_7NO_2$; 137,14

ácido paraminobenzoico; 00098

Ácido 4-aminobenzoico

[150-13-0]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou agulhas, de cor branca ou branco-amarelada. Escurece quando exposto ao ar e à luz.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções de hidróxidos e carbonatos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila, álcool metílico e solução aquosa contendo 1,5 g/L de fosfato de potássio dibásico e 2,5 g/L de 1-octanossulfonato de sódio previamente ajustada ao pH 2,2 com ácido fosfórico (70:80:600).

Solução amostra: dissolver, com exatidão, cerca de 25 mg de amostra em *Fase móvel* e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução padrão: dissolver, com exatidão, cerca de 25 mg de ácido 4-nitrobenzoico e 25 mg de benzocaína em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL para 50 mL com *Fase móvel*. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, 11 vezes o tempo de retenção do pico do ácido paraminobenzoico e medir a área sob os picos. A área sob o pico do ácido 4-nitrobenzoico na *Solução amostra* não é maior que o pico correspondente na *Solução padrão* (0,2%). A área sob o pico da benzocaína na *Solução amostra* não é maior que o pico correspondente na *Solução padrão* (0,2%). Nenhuma outra impureza deverá ter pico com área maior que 0,5 vezes a área sob o pico obtido com o ácido 4-nitrobenzoico na *Solução padrão*. Não considerar picos com área 0,1 vezes inferior a área sob o pico do ácido 4-nitrobenzoico obtido com a *Solução padrão* (0,02%).

Substâncias relacionadas 2. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno, de sílica fundida, preenchida com poli(metil(95)fenil(5)) siloxano, com espessura de filme de 0,5 µm. A temperatura do injetor deverá ser ajustada para 280 °C, a temperatura do detector para 300 °C e a temperatura da coluna programada para iniciar em 130 °C durante quatro minutos, com incremento de 130 °C a 180 °C a 20 °C por minuto e manter a 200 °C durante cinco minutos (total: 11,5 minutos). Usar hélio purificado como gás de arraste, fluxo em 1 mL/minuto.

Solução de padrão interno: dissolver 20,0 mg de ácido láurico em cloreto de metileno e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (1): dissolver 1,0 g da amostra em 10 mL de uma solução de hidróxido de sódio 84 g/L e extrair com duas porções de 10 mL de cloreto de metileno. Combinar os líquidos e lavar com 5 mL de água, filtrar com sulfato de sódio anidro. Lavar o filtro com cloreto de metileno. Evaporar em banho-maria a 50-60 °C para obter um volume entre 1 mL e 5 mL. Adicionar 1,0 mL da *Solução de padrão interno* e diluir para 10 mL com cloreto de metileno.

Solução (2): dissolver 20 mg de anilina em cloreto de metileno e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 20 mg de p-toluidina em cloreto de metileno e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 0,50 mL da *Solução (2)*, 0,50 mL da *Solução (3)* e 10,0 mL da *Solução de padrão interno* para 100 mL com cloreto de metileno.

Procedimento: injetar volume de 2 µL da *Solução (1)* e da *Solução (4)* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:10. Calcular a razão (R1) entre a área sob o pico correspondente a anilina e a área sob o pico correspondente ao padrão interno no cromatograma obtido com a *Solução (4)*; calcular a razão (R2) entre a área sob o pico correspondente a anilina e a área sob o pico correspondente ao padrão interno no cromatograma obtido com a *Solução (1)*. R2 não é maior que R1 (10 ppm). Calcular a razão (R3) entre a área sob o pico correspondente a p-toluidina e a área sob o pico correspondente ao padrão interno no cromatograma obtido com a *Solução (4)*; calcular a razão

(R4) entre a área sob o pico correspondente a p-toluidina e a área sob o pico correspondente ao padrão interno no cromatograma obtido com a *Solução (1)*. R4 não é maior que R3 (10 ppm).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). No máximo 0,2%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 50 mL de água com aquecimento. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 13,714 mg de $C_7H_7NO_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

ROTULAGEM

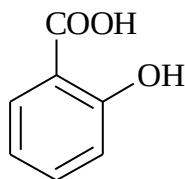
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Protetor tópico.

ÁCIDO SALICÍLICO

Acidum salicylicum



C₇H₆O₃; 138,12
ácido salicílico; 00340
Ácido 2-hidroxibenzoico
[69-72-7]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 101,0% de C₇H₆O₃, calculado em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais brancos ou incolores em forma de agulhas finas. O produto sintético é branco. Quando obtido a partir do salicilato de metila de origem natural, pode ter leve coloração amarela ou rósea.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico, moderadamente solúvel em óleos graxos.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido acético glacial, álcool metílico e água (1:40:60). Fazer os ajustes necessários com o ácido acético glacial.

Solução (1): pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g de amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (2): preparar solução a 5 mg/mL de ácido salicílico SQR em *Fase móvel*.

Solução (3): preparar solução a 0,1 mg/mL de fenol em *Fase móvel*.

Solução (4): preparar solução a 0,25 mg/mL de ácido 4-hidróxi isoftálico em *Fase móvel*.

Solução (5): preparar solução a 0,5 mg/mL de ácido 4-hidroxibenzoico em *Fase móvel*.

Solução (6): diluir 1 mL da *Solução (3)* para 10 mL com *Fase móvel*.

Solução (7): diluir 1 mL das *Soluções (3), (4) e (5)* para 10 mL com *Fase móvel*.

Solução (8): diluir 1 mL da *Solução (7)* para 10 mL com *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (6) e (7)* e registrar o cromatograma. Os tempos de retenção relativos em relação ao fenol são cerca de 0,70 para ácido 4-hidroxibenzoico e 0,90 para ácido 4-hidróxi isoftálico. A resolução entre o ácido 4-hidróxi isoftálico e o fenol não é inferior a 1,0. O terceiro pico obtido com a *Solução (7)* corresponde ao pico principal do fenol no cromatograma obtido com a *Solução (6)*.

Injetar 10 µL da *solução (8)*. Ajustar a sensibilidade do detector de forma que a altura do pico principal seja, no mínimo, 70% do total da escala completa.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (8)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A área sob o pico relativo ao ácido 4-hidroxibenzoico, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (8)* (0,1%). A área sob o pico relativo ao ácido 4-hidróxi isoftálico, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (8)* (0,05%). A área sob o pico relativo ao fenol, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (8)* (0,02%). Qualquer outra impureza registrada no cromatograma da *Solução (1)* não possui área maior que a área obtida com o pico do ácido 4-hidróxi isoftálico da *Solução (8)* (0,05%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico do solvente, não é maior que duas vezes a área sob o pico do ácido 4-hidroxibenzoico, obtido com a *Solução (8)* (0,2%). Não considerar picos com área inferior a 0,01 vezes àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (8)*.

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver, sob aquecimento, 1,0 g da amostra em 50 mL de água destilada. Deixar resfriar, filtrar para balão volumétrico de 50 mL, lavar o filtro até completar 50 mL no balão. Um volume de 25 mL do filtrado não contém mais cloreto do que o correspondente a 0,20 mL do ácido clorídrico 0,01 M. No máximo 0,014% (140 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). A 25 mL do filtrado, obtido em *Cloretos*, adicionar duas gotas de ácido clorídrico e 3 mL de cloreto de bário SR. A preparação obtida não é mais opalescente que 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,005 M em 25 mL da solução com duas gotas de ácido clorídrico SR e 3 mL de cloreto de bário. No máximo 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1,0 g em 15 mL de álcool etílico e adicionar 15 mL de água. Proceder como descrito em *Ensaio limite de metais pesados, Método II*. Máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

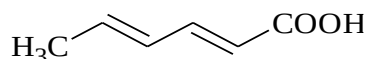
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Ceratolítico.

ÁCIDO SÓRBICO*Acidum sorbicum*

$C_6H_8O_2$; 112,13

ácido sórbico; 00346

Ácido (2*E*,4*E*)-2,4-hexadienoico

[110-44-1]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação da amostra a 5% (p/v) em álcool etílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

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

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

Água (5.2.20.1). Determinar em 2 g de substância. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de substância. No máximo 0,2%.

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

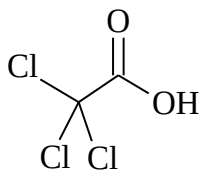
Observar a legislação vigente

CATEGORIA

Conservante antimicrobiano, especialmente contra fungos e leveduras.

ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

Acidum trichloroaceticum



$C_2HCl_3O_2$; 163,39

ácido tricloroacético; 00366

Ácido 2,2,2-tricloroacético

[76-03-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $C_2HCl_3O_2$.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Muito solúvel em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 0,5 mL da solução obtida em *Ensaio limite para cloretos* adicionar 2 mL de piridina e 5 mL de solução concentrada de hidróxido de sódio SR. Agitar vigorosamente e aquecer em banho-maria de 60 °C a 70°C durante cinco minutos. A fase superior apresenta coloração vermelha intensa.

B. A solução obtida em *Ensaio limite para cloretos* é fortemente ácida.

ENSAIOS DE PUREZA

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

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%, determinadas em 1,0 g da amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

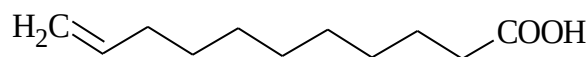
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Possui ação cáustica.

ÁCIDO UNDECILÊNICO
Acidum undecylenicum

C₁₁H₂₀O₂; 184,28
ácido undecilênico; 00367
Ácido 10-undecenoico
[112-38-9]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₁H₂₀O₂.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido incolor ou amarelo pálido, ou massa cristalina branca ou amarela pálida, dependendo da temperatura.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico, óleos graxos e essenciais.

Constantes físico-químicas.

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

Temperatura de congelamento (5.2.4): entre 21 °C e 24 °C.

Índice de refração (5.2.6): entre 1,447 a 1,450, determinado a (25,0 ± 0,5) °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Ácidos solúveis em água. Adicionar 5 mL de água a 5 mL da amostra, homogeneizar e filtrar a camada aquosa em papel de filtro umedecido com água. Adicionar uma gota de alaranjado de metila SI e titular com hidróxido de sódio 0,01 *M* SV. No máximo 1 mL de hidróxido de sódio 0,01 *M* SV é necessário para se obter coloração idêntica à produzida por uma gota de alaranjado de metila SI em 5 mL de água.

Índice de iodo (5.2.29.10). 131 a 138.

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,15%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

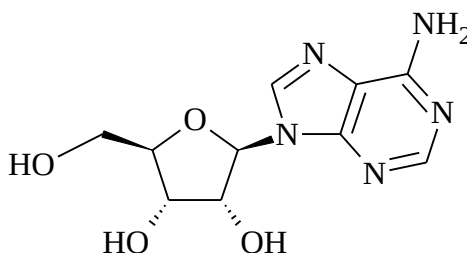
Em recipientes bem fechados e não metálicos, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico tópico.

ADENOSINA*Adenosinum* $C_{10}H_{13}N_5O_4$; 267,25

adenosina; 00419

9-β-D-Ribofuranosil-9H-purina-6-amina

[58-61-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{10}H_{13}N_5O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, solúvel em água aquecida, praticamente insolúvel em álcool etílico. Dissolve-se em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 233 °C a 238 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -45 a -49, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Examinar em até, no máximo, 10 minutos após o preparo.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez e alcalinidade. Dispersar 2,5 g da amostra em 50 mL de água, aquecer até a ebulição, esperar esfriar e filtrar à vácuo. Diluir para 100 mL com água. A 10 mL do filtrado, adicionar 0,1 mL de púrpura de bromocresol SI e 0,3 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.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão sulfato: dissolver 6,8 g de sulfato de potássio monobásico e 3,4 g de sulfato de tetrabutilamônio em 800 mL de água, ajustar a pH 6,5 com hidróxido de potássio 2 M e completar o volume para 1000 mL com água. Homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão sulfato* e solução de azida sódica 0,0001% (p/v) (60:40). Filtrar e degaseificar.

Solução (1): pesar, com exatidão, cerca de 20 mg de adenosina SQR e 20 mg de inosina, transferir para balão volumétrico e completar o volume para 100 mL com *Fase móvel*.

Solução (2): preparar solução da amostra na concentração de 1 mg/mL, em fase móvel.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. Os tempos de retenção relativos à adenosina, cujo tempo de retenção é de cerca de um minuto, são cerca de 0,29 para uridina, 0,34 para adenina, 0,42 para iosina e 0,42 para guanosina. Determinar a porcentagem de cada uma das impurezas encontradas na *Solução (2)*, na qual o conteúdo individual de guanosina, inosina e uridina são, no máximo, 0,1%, em relação à adenosina. O conteúdo de adenina é, no máximo, 0,2% em relação à adenosina. A soma das áreas sob todos os picos obtidos, exceto o pico principal, é inferior a 0,5%. O teste somente será válido se a resolução entre os picos obtidos com a *Solução (1)* for, no mínimo, 1,5 e o fator de cauda for, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2%.

Amônia. Suspender 0,5 g da amostra em 10 mL de água, agitar por 30 segundos e filtrar. Diluir o filtrado até 15 mL com água, homogeneizar e utilizar essa solução como amostra. Diluir 1 mL de solução de cloreto de amônia a 0,0314% (p/v) em 100 mL de água. Como solução padrão, utilizar 2 mL da solução anterior e adicionar 13 mL de água. Adicionar 0,3 mL de solução alcalina de tetraiodomercurato(II) de potássio, em ambas as soluções, homogeneizar, deixar em repouso por cinco minutos. A cor amarela produzida na amostra deve ser, no máximo, igual à do padrão. No máximo 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Suspender 0,2 g da amostra em 10 mL de água, agitar por 30 segundos e filtrar. Diluir o filtrado para 15 mL com água. A solução satisfaz ao *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,007% (70 ppm).

Sulfatos. Suspender 0,75 g da amostra em 15 mL de água, agitar por 30 segundos e filtrar. Utilizar o filtrado como solução amostra. Preparar solução padrão com 0,30 mL de ácido sulfúrico 0,005 M em 15 mL de água. Adicionar às soluções amostra e padrão, 2 mL de cloreto de bário SR, 1 mL de ácido clorídrico 3 M, 30 mL de água e homogeneizar. A turbidez da solução amostra não deve ser superior à do padrão. No máximo 0,02% (200 ppm).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.4.5)*. Dissolver 0,1 g da amostra previamente dessecada em 20 mL de ácido acético glacial e adicionar 30 mL de anidrido acético. 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 SV equivale a 26,724 mg de $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico.

ÁGAR-ÁGAR**Agar**

ágar-ágar; 09547

Ágar

[9002-18-0]

Substância seca, coloidal, hidrofílica extraída de algas *Gelidium cartilagineum* L. (Gaillon) – GELIDIACEAE, *Gracilaria confervoides* L. (Greville) – SPHAEROCOCCACEAE e algas vermelhas relacionadas (Classe RHODOPHYCEAE).

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Apresenta-se em feixes, consistindo de tiras membranosas aglutinadas ou em forma de grânulos ou flocos. Pode apresentar-se com 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 espongírios 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 µm a 300 µm de diâmetro.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O ágar pulverizado apresenta coloração branca ou branco-amarelada ou levemente amarela. Em montagem em cloral hidratado os seus fragmentos são transparentes, mais ou menos granulares, estriados e angulares, podendo, ocasionalmente, conter frústulas de diatomáceas.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver aquecendo 0,1 g da amostra em 50 mL de água. 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 coloração castanho-violeta na interface. Agitar a mistura. O líquido adquire coloração amarelo-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 a 0,67% (p/v). Desenvolve-se turvação branca após 30 minutos.

C. Aquecer 0,5 g com 50 mL de água em banho-maria, até dissolução. Apenas uns poucos fragmentos permanecem insolúveis. Ao resfriar, a solução gelifica entre 35 °C e 30 °C. Aquecer o gel obtido em banho-maria. Não ocorre liquefação em temperatura inferior à 85 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de intumescência (5.4.1.11). Determinar sobre amostra pulverizada até pó semifino (5.2.11). O índice de intumescência é, no mínimo, 10 e difere de, no máximo, 10% do valor declarado no rótulo.

Matérias estranhas insolúveis. Pesar 5 g da amostra pulverizada até pó semifino (5.2.11), adicionar 100 mL de água e 14 mL de ácido clorídrico SR. Ferver, cuidadosamente, por 15 minutos, agitando frequentemente. Filtrar o líquido quente em funil de vidro sinterizado previamente tarado, lavar o filtro com água quente e secar à temperatura entre 100 °C e 105 °C. No máximo 1,0%.

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 se desenvolve turbidez após 10 minutos.

Determinação de água (5.4.1.4). Determinar em 1 g da amostra pulverizada até pó semifino (5.2.11), em estufa à temperatura entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 20,0%.

Cinzas totais (5.4.1.5.1). No máximo 5,0%, em relação à substância dessecada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da umidade.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante (espessante).

ÁGUA ESTÉRIL PARA IRRIGAÇÃO

Sterilis aqua irrigandi

Água estéril para irrigação é preparada com *Água para injetáveis* estéril e adequadamente envasada. Não contém substâncias antimicrobianas ou adição de outras substâncias.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias oxidáveis. Ferver 100 mL da amostra com 10 mL de ácido sulfúrico 2 M. Para água estéril para irrigação, em frascos com volume menor que 50 mL, adicionar 0,4 mL de permanganato de potássio 0,02 M e ferver por cinco minutos; quando o volume contido no frasco for de 50 mL ou mais, adicionar 0,2 mL de permanganato de potássio 0,02 M e ferver por cinco minutos. Se formar precipitado, resfriar em banho de gelo até temperatura ambiente e filtrar em filtro sinterizado. A cor rosa não desaparece completamente.

Condutividade da água (5.2.24). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,25 UE/mL de amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Preservar em recipientes de vidro ou de plástico para dose única. Recipientes de vidro são preferivelmente de vidro tipo I ou tipo II (6.1). Os recipientes devem conter volumes de mais de 1000 mL e devem ser desenhados para permitir esvaziamento rápido.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar que não houve adição de antimicrobianos ou outras substâncias. As designações “Somente para irrigação” e “Não para injeção” aparecem em destaque no rótulo.

Nota: para recomendações microbiológicas, veja *Água para uso farmacêutico* (5.5.3.6).

ÁGUA PARA INJETÁVEIS

Aqua ad injectabile

H₂O; 18,02

água para injetáveis; 09320

Água

[7732-18-5]

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

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

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

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

DESCRIÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

A *Água esterilizada para injeção* cumpre com os testes descritos em *Ensaios de pureza* na monografia de *Água purificada* e com o teste adicional apresentado a seguir.

Contaminação por partículas: partículas sub-visíveis (5.1.7.1). Cumpre o teste 1 ou 2, conforme o volume dos recipientes.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de bactérias heterotróficas (5.5.3.6.1). Cumpre o teste. No máximo 10 UFC/100 mL.

Pesquisa de coliformes totais e fecais (5.5.3.6.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* (5.5.3.6.3). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,25 UE/mL.

A água esterilizada para injeção cumpre adicionalmente com o Teste de esterilidade (5.5.3.2.1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁGUA PURIFICADA

Aqua purificata

H₂O; 18,02
água purificada; 09879
Água
[7732-18-5]

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

DESCRIÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Em 20 mL da 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.

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

Substâncias oxidáveis. Ferver 100 mL da amostra com 10 mL ácido sulfúrico 1 M. Adicionar 0,2 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV e deixar em ebulição durante cinco minutos. A solução remanescente é fracamente rosada.

Condutividade da água (5.2.24). No máximo 1,3 µS/cm a 25,0 °C. O usuário deve definir o limite máximo adequado para a aplicação específica, conforme descrito em *Água para uso farmacêutico (capítulo 8.5, volume 1)*. Alternativamente substitui os testes para *Amônio, Cálcio e Magnésio, Cloretos, Nitratos e Sulfatos*.

Amônio. Adicionar 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR1 em 20 mL da amostra. Após cinco minutos, examinar a solução no eixo vertical do tubo. A solução não é mais intensamente colorida do que o padrão pela adição de 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR1 a uma mistura de 4 mL de solução padrão de amônio (1 ppm NH₄) e 16 mL de água isenta de amônia. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

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

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

Nitratos. Transferir 5 mL de amostra para tubo de ensaio imerso em água gelada, adicionar 0,4 mL de solução de cloreto de potássio a 10% (p/v) e 0,1 mL de difenilamina 0,1% (p/v). Gotejar, sob

agitação, 5 mL de ácido sulfúrico isento 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 da solução padrão, preparada concomitantemente e da mesma maneira, utilizando uma mistura de 4,5 mL de água isenta de nitrato e 1 mL de solução padrão de nitrato 2 ppm em NO₃, recém preparada. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de bactérias heterotróficas (5.5.3.6.1). Cumpre o teste. No máximo 100 UFC/mL.

Pesquisa de coliformes totais e fecais (5.5.3.6.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* (5.5.3.6.3). Cumpre o teste.

A modalidade de água purificada estéril, utilizada na preparação de colírios e demais processos, que não podem passar por esterilização final por calor ou filtração, deve atender, adicionalmente, ao teste de esterilidade (5.5.3.2.1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes inertes, tais como vidro ou aço inox 316L polido, adequadamente identificados, que assegurem as propriedades físico-químicas e microbiológicas exigidas. Caso seja necessário estocar, a água purificada deve ser armazenada e distribuída em condições adequadas para prevenir o crescimento microbiano e evitar qualquer outra contaminação.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁGUA ULTRAPURIFICADA

Aqua ultra purificata

H₂O; 18,02

água ultrapurificada; 09880

Água

[7732-18-5]

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

DESCRIÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Condutividade da água (5.2.24). No máximo 0,055 µS/cm a 25,0 °C.

Carbono orgânico total (5.2.30). No máximo 0,50 mg/L. *Nota:* este ensaio é opcional. Deve ser empregado caso a aplicação específica requeira esse controle.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de bactérias heterotróficas (5.5.3.6.1). Cumpre o teste. No máximo 10 UFC/100 mL.

Pesquisa de coliformes totais e fecais (5.5.3.6.2). Cumpre o teste.

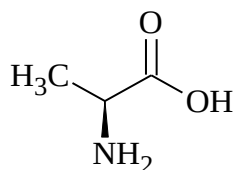
Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* (5.5.3.6.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes poliméricos ou de vidro, conforme a aplicação, que assegurem as propriedades físico-químicas e microbiológicas exigidas. Caso seja necessário estocar, a água ultrapurificada pode ser armazenada por, no máximo, 24 horas e em condições adequadas para prevenir o crescimento microbiano e evitar qualquer outra contaminação.

ROTULAGEM

Identificar corretamente o recipiente destinado a esse tipo de água.

ALANINA
Alaninum

C₃H₇NO₂; 89,09

alanina; 00451

L-Alanina

[56-41-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C₃H₇NO₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +13,7 a +15,1, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em ácido clorídrico 6 M.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

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

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

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

Substâncias detectáveis pela ninidrina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e

álcool butílico (20:20:60), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

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

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

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

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

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

Amônio. Preparar uma pequena câmara utilizando dois vidros de relógio de 60 mm de diâmetro, colocados bordo a bordo. Aderir à parede interior do vidro de relógio superior, por meio de algumas gotas de água, uma tira de papel de tornassol vermelho de 5 mm × 5 mm. No vidro inferior suspender 50 mg da amostra, finamente pulverizada, em 0,5 mL de água. Adicionar 0,3 g de óxido de magnésio, misturar rapidamente com um bastão de vidro e fechar a câmara juntando os dois vidros de relógio. Aquecer a 40 °C por 15 minutos. O papel de tornassol não deve adquirir coloração azul mais intensa que a de uma tira de papel de tornassol vermelho de uma preparação realizada simultaneamente, e nas mesmas condições, com 0,1 mL de solução de cloreto de amônio a 0,0296% (p/v), 0,5 mL de água e 0,3 g de óxido de magnésio. No máximo 0,02% (200 ppm).

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

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

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

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa à temperatura entre 100 °C e 105 °C, por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 80 mg da amostra e dissolver em 3 mL de ácido fórmico anidro. Adicionar 30 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizar 0,1 mL de 1-naftolbenzeína SI até mudança de cor para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,909 mg de $C_3H_7NO_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

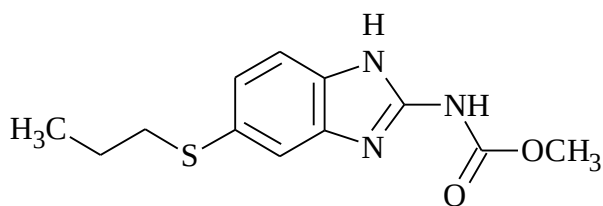
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido.

ALBENDAZOL***Albendazolum***

C₁₂H₁₅N₃O₂S; 265,33

albendazol; 00458

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

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₂H₁₅N₃O₂S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico, facilmente solúvel em ácido fórmico anidro, solúvel em ácido acético glacial, muito pouco solúvel em álcool isopropílico. Muito pouco solúvel em ácido clorídrico 0,1 *M* e insolúvel em hidróxido de sódio 0,1 *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 208 °C a 210 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (4)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, éter etílico e ácido acético glacial (60:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 50 mg de albendazol SQR em ácido acético glacial e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com ácido acético glacial.

Solução (3): dissolver 100 mg da amostra em ácido acético glacial e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 5 mL da *Solução (3)* para 10 mL com ácido acético glacial.

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 (3)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

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 2% (v/v) em álcool metílico. 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 utilizando albendazol SQR na mesma concentração. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução amostra, na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução padrão.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

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

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

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

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de albendazol para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de ácido clorídrico 2% (v/v) em álcool metílico. Agitar por 10 minutos, completar o volume com água destilada e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a concentração de 0,0008% (p/v), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M, como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 308 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

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

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

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

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 álcool metílico e 20 mL de álcool metílico. Agitar por 15 minutos, completar o volume com álcool metílico 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 álcool metílico.

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

A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos/metro. A resolução entre albendazol e parbendazol é, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ALBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

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

IDENTIFICAÇÃO

Diluir volume adequado da suspensão em mistura de álcool metílico 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. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução resultante, na faixa de 200 a 400 nm, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de albendazol SQR.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

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

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

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

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 8000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ na suspensão oral, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

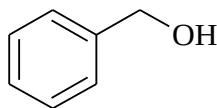
Em recipientes bem fechados, a temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÁLCOOL BENZÍLICO

Alcohol benzylicus



C₇H₈O; 108,14
álcool benzílico; 00471
Benzenometanol
[100-51-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de C₇H₈O.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido oleoso, límpido e incolor.

Solubilidade. Solúvel em água, miscível com álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,043 a 1,049 g/mL.

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

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Limpidez da solução.

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

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

Suspensão opalescente primária: transferir 25 mL da *Solução de hidrazina* para o balão volumétrico de 100 mL contendo a *Solução de metenamina*, completar o volume com água e homogeneizar. Deixar em repouso por 24 horas (essa suspensão é estável por dois meses, se mantida em frasco de vidro fechado e sem defeitos. As partículas suspensas podem aderir ao vidro e devem ser redispersas por agitação antes do uso.)

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

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

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

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

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

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,32 mm de diâmetro interno, de sílica fundida, preenchida com macrogol 20000, com espessura de filme de 0,5 µm. A temperatura do injetor deverá ser ajustada para 200 °C, a temperatura do detector para 310 °C e a temperatura da coluna programada para iniciar em 50 °C, passando para 220 °C durante 34 minutos, com incremento de 5 °C por minuto e manter a 220 °C durante 35 minutos (total: 69 minutos). Usar hélio purificado como gás de arraste, com velocidade linear de 25 cm/segundo.

Quando o álcool benzílico não se destinar ao uso em soluções parenterais, preparar as *Soluções (1)*, *(2)* e *(3)*.

Quando o álcool benzílico se destinar ao uso em soluções parenterais, preparar as *Soluções (1)*, *(2)* e *(4)*.

Solução amostra: substância a ser avaliada.

Solução (1): dissolver 0,10 g de etilbenzeno na *Solução amostra* e diluir para 10 mL com a mesma solução. Diluir 2,0 mL desta solução para 20 mL com a *Solução amostra*.

Solução (2): dissolver 2,0 g de dicitlohexila na *Solução amostra* e diluir para 10 mL com a mesma solução. Diluir 2 mL desta solução para 20 mL com a *Solução amostra*.

Solução (3): dissolver 0,75 g de benzaldeído e 0,50 g de ciclohexilmetanol na *Solução amostra* e diluir para 25 mL com a mesma solução. Adicionar 1 mL desta solução a uma mistura de 2 mL da *Solução (1)* e 3 mL da *Solução (2)*, e diluir para 20 mL com a *Solução amostra*.

Solução (4): dissolver 0,25 g de benzaldeído e 0,50 g de ciclohexilmetanol na *Solução amostra* e diluir para 25 mL com a mesma solução. Adicionar 1 mL desta solução a uma mistura de 2 mL da *Solução (1)* e 2 mL da *Solução (2)*, e diluir para 20 mL com a *Solução amostra*.

Injetar, sem o plugue de ar, replicatas de 0,1 µL da *Solução (3)* ou da *Solução (4)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,28 para etilbenzeno, 0,59 para diciclohexila, 0,68 para benzaldeído e 0,71 para ciclohexilmetanol, em relação ao álcool benzílico (tempo de retenção de aproximadamente 26 minutos). A resolução entre os picos de benzaldeído e ciclohexilmetanol obtidos com o cromatograma da *Solução (3)* ou da *Solução (4)* é, no mínimo, 3.

Procedimento: injetar, separadamente, sem o plugue de ar, 0,1 µL da *Solução amostra* e da *Solução (3)* ou da *Solução (4)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Se qualquer pico registrado no cromatograma obtido com a *Solução amostra* apresentar o mesmo tempo de retenção dos picos relativos ao etilbenzeno ou diciclohexil, fazer as correções necessárias, subtraindo as áreas obtidas com as *Soluções (3)* ou *(4)* daquelas obtidas com a *Solução amostra*. Quaisquer picos registrados no cromatograma obtido com a *Solução amostra* devem ser incluídos nas avaliações para a soma dos outros picos. Para o cálculo das impurezas, subtrair as áreas sob os picos obtidos com a *Solução (3)* ou *(4)* daquelas correspondentes obtidas com a *Solução amostra*.

Para o álcool benzílico não destinado ao uso parenteral, a área sob o pico do benzaldeído obtido com a *Solução amostra* não é maior que a diferença de área obtida com a *Solução (3)* (0,15%). A área sob o pico do ciclohexilmetanol obtido com a *Solução amostra* não é maior que a diferença de área obtida com a *Solução (3)* (0,10%). A soma dos outros picos com tempos de retenção relativos menores que o do álcool benzílico obtidos com a *Solução amostra* não é maior que quatro vezes a área corrigida sob o pico do etilbenzeno obtido com a *Solução (3)* (0,04%). A soma dos outros picos com tempos de retenção relativos maiores que o do álcool benzílico na *Solução amostra* não é maior que a área corrigida sob o pico do diciclohexil obtido com a *Solução (3)* (0,3%). Não considerar picos com área inferior a 0,01 vezes a área corrigida sob o pico do etilbenzeno no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,0001%).

Para o álcool benzílico destinado ao uso parenteral, a área sob o pico do benzaldeído obtido com a *Solução amostra* não é maior que a diferença de área obtida com a *Solução (4)* (0,05%). A área sob o pico do ciclohexilmetanol obtido com a *Solução amostra* não é maior que a diferença de área obtida com a *Solução (4)* (0,10%). A soma dos outros picos com tempos de retenção relativos menores que o do álcool benzílico obtidos com a *Solução amostra* não é maior que quatro vezes a área corrigida sob o pico do etilbenzeno obtido com a *Solução (4)* (0,02%). A soma dos outros picos com tempos de retenção relativos maiores que o do álcool benzílico na *Solução amostra* não é maior que a área corrigida sob o pico do diciclohexil obtido com a *Solução (4)* (0,2%). Não considerar picos com área inferior a 0,01 vezes a área corrigida do pico do etilbenzeno no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,0001%).

Acidez. Adicionar 1 mL de fenolftaleína SI a 50 mL de álcool etílico e neutralizar com hidróxido de sódio 0,1 M. Dissolver 10 mL de amostra em 10 mL de álcool etílico neutralizado e titular com hidróxido de sódio 0,1 M, até que a coloração rósea permaneça por, no mínimo, 30 segundos. No máximo, 1 mL é consumido.

Índice de peróxidos. Pesar, com exatidão, cerca de 5 g de amostra e transferir para um erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 30 mL de uma mistura de ácido acético glacial e clorofórmio (3:2), agitar e adicionar 0,5 mL de solução saturada de iodeto de potássio. Agitar por um minuto e adicionar 30 mL de água. Titular lentamente com tiossulfato de sódio 0,01 M SV, sob agitação constante, até que a coloração amarela desapareça. Adicionar 5 mL de amido SI e continuar a titulação, sob agitação vigorosa, até que a coloração azul desapareça. Realizar ensaio em branco (o volume gasto no branco não deve exceder 0,1 mL). O valor de peróxidos é igual à diferença entre os volumes (mL) de tiossulfato de sódio gastos na amostra e no branco, multiplicado por 10 e dividido pela massa (g) da amostra. No máximo 5.

Limite de resíduos não voláteis. Evaporar 10 g da amostra, em banho-maria, e secar o resíduo a 105 °C por uma hora. Esfriar em dessecador e pesar. O resíduo pesa, no máximo, 5 mg. São encontrados, no máximo, 0,05% de resíduos não voláteis.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,9 g da amostra, adicionar 15 mL de uma mistura recém-preparada de piridina e anidrido acético (7:1) e ferver em refluxo por 30 minutos. Resfriar, adicionar 25 mL de água e 0,25 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio *M* SV. Realizar ensaio em branco. Calcular a porcentagem de C₇H₈O, segundo a expressão:

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

em que

Va = volume (mL) de titulante gasto para a amostra;

Vb = é o volume (mL) de titulante gasto para o branco;

Ma = massa (g) de álcool benzílico que foi titulada.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

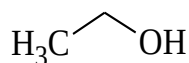
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local; antimicrobiano.

ÁLCOOL ETÍLICO

Alcohol ethylicus



C₂H₆O; 46,07
álcool etílico; 00475
Etanol
[64-17-5]

Contém, no mínimo, 95,1% (v/v), correspondendo a 92,55% (p/p), e, no máximo, 96,9% (v/v), correspondendo a 95,16% (p/p) de C₂H₆O a 20 °C, calculado a partir da densidade relativa, empregando a tabela alcoométrica (5.2.26). Para álcool etílico absoluto, contém, no mínimo, 99,5% (v/v) correspondendo a 99,18% (p/p) de C₂H₆O a 20 °C, calculado a partir da densidade relativa, empregando a tabela alcoométrica (5.2.26).

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Miscível com água e com cloreto de metileno.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,805 a 0,812, determinada a 20 °C. Para álcool etílico absoluto, no máximo, 0,793, determinada a 20 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de álcool etílico SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Limpidez da solução (5.2.25).

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

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

Suspensão opalescente primária: transferir 25 mL da *Solução de hidrazina* para o balão volumétrico de 100 mL contendo a *Solução de metenamina*. Agitar e deixar em repouso por 24 horas (essa suspensão é estável por dois meses, se mantida em frasco de vidro fechado e sem defeitos. As partículas suspensas podem aderir ao vidro e devem ser redispersas por agitação antes do uso.)

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

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

Solução amostra A: amostra a ser examinada.

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

Procedimento: transferir uma porção da *Solução amostra A* e da *Solução amostra B* para tubos de vidro incolor e transparente, com diâmetro interno entre 15 mm e 25 mm, de forma a obter aproximadamente 40 mm de profundidade. De maneira semelhante, transferir porções da *Suspensão de referência A*, *Suspensão de referência B* e água para diferentes tubos. Comparar a *Solução amostra A*, *Solução amostra B*, *Suspensão de referência A*, *Suspensão de referência B* e água, empregando fundo escuro e luz. O analista deve ser capaz de distinguir as opalescências obtidas com as *Suspensões de referência A* e *B*. A *Solução amostra A* e a *Solução amostra B* têm a mesma claridade da água ou não apresentam maior opalescência que a *Suspensão de referência A*.

Cor da solução (5.2.12).

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

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

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

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

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

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

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a cianopropilfenil (6%) e dimetilpolisiloxano (94%), com espessura de 1,8 µm; temperatura da coluna de 40 °C a 240 °C (40 °C mantida durante 12 minutos após a injeção, aumentada a 240 °C de 12 a 32 minutos e mantida a 240 °C durante o período de 32 a 42 minutos), temperatura do injetor de 200 °C e temperatura do detector de 280 °C; utilizar hélio a 35 cm/s como gás de arraste e razão de *split* de 1:20; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

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

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

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

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

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

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

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a soma de todas as quantidades de acetaldeído e acetal, expressos como acetaldeído, segundo a expressão:

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

em que

AE = área sob o pico de acetaldeído obtido no cromatograma da *Solução amostra A*;

AT = área sob o pico de acetaldeído obtido no cromatograma da *Solução padrão B*;

CE = área sob o pico de acetal obtido no cromatograma da *Solução amostra A*;

CT = área sob o pico de acetal obtido no cromatograma da *Solução padrão C*.

Calcular a quantidade de benzeno segundo a expressão:

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

em que

BE = área sob o pico de benzeno obtido no cromatograma da *Solução amostra A*;

BT = área sob o pico de benzeno obtido no cromatograma da *Solução padrão D*.

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

DOSEAMENTO

Determinar a quantidade de C_2H_6O a 20 °C, a partir da densidade relativa, empregando a tabela de alcoometria (5.2.26).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ALOPURINOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_5H_4N_4O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução padrão.

B. 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 M e deixar em repouso durante 10 a 15 minutos. Filtrar, lavar o precipitado com porções de 3 mL de álcool etílico absoluto e, em seguida, com 4 mL de éter etílico anidro. Secar sob corrente de ar por 15 minutos e dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observados no espectro de alopurinol SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,01 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_4N_4O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de alopurinol SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada conforme descrito a seguir. Transferir 20 mg de alopurinol SQR para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de 5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, agitar mecanicamente por mais 10 minutos e completar o volume com o *Meio de dissolução*. Diluir sucessivamente com o mesmo meio até concentração adequada.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_5H_4N_4O$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 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); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de um volume de álcool metílico e nove volumes de fosfato de potássio monobásico a 0,125% (p/v).

Eluente B: mistura de três volumes de álcool metílico com sete volumes de fosfato de potássio monobásico a 0,125% (p/v).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 30	100 → 0	0 → 100	gradiente linear

Solução (1): agitar, com auxílio de banho de ultrassom, quantidade de pó dos comprimidos equivalente a 0,1 g de alopurinol com 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante um minuto. Em seguida, diluir para balão volumétrico de 200 mL com o *Eluente A* e filtrar.

Solução (2): diluir um volume da *Solução (1)* para 100 volumes com o *Eluente A*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com o *Eluente A*.

Solução (3): dissolver, em *Eluente A*, 10 mg de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza A*) SQR, 5 mg de 5-formilamino-1H-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza B*) SQR, 5 mg de 5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza C*) SQR, 5 mg de etil 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato (*Alopurinol impureza D*) SQR e 5 mg de etil 5-(formilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato (*Alopurinol impureza E*) SQR. Adicionar 20 mL da *Solução (1)* e diluir, imediatamente, para 100 mL com *Eluente A*. Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL utilizando o mesmo solvente.

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. Nas condições descritas para o teste, os tempos de retenção relativos são cerca de 0,55 para *Alopurinol impureza A*, 0,79 para *Alopurinol impurezas B e C*, 1,0 para alopurinol, 3,39 para *Alopurinol impureza D* e 3,61 para *Alopurinol impureza E*. O teste somente é válido se a resolução entre os picos correspondentes à *Alopurinol impureza A* e ao alopurinol é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1), (2) e (3)*. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, cinco vezes o tempo de retenção do alopurinol. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área sob qualquer pico correspondente à *Alopurinol impureza A* não é maior que a área sob o pico correspondente obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,2%); a área sob qualquer pico duplo não resolvido correspondente às *Alopurinol impurezas B e C* não é maior que a área sob o pico duplo correspondente obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,2%); a área sob qualquer um dos picos correspondentes à *Alopurinol impureza D* ou à *Alopurinol impureza E* não é maior que a área sob os picos correspondentes obtidos no cromatograma da *Solução (3)* (0,1%); a área sob qualquer outro pico secundário não é maior que a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,1%); a soma das áreas sob qualquer pico secundário não é maior que três vezes a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,3%). Não considerar qualquer pico com área menor que 0,2 vezes a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

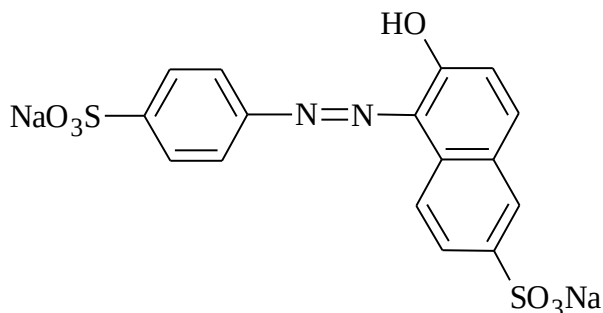
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de alopurinol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, deixar em banho de ultrassom ou agitar mecanicamente durante 15 minutos. Completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_4N_4O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A (1\%, 1\text{ cm}) = 563$, em 250 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMARELO CREPÚSCULO

$C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$; 452,36

amarelo crepúsculo; 11240

Sal sódico do ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-2-naftalenossulfônico (2:1)
[2783-94-0]

Contém, no mínimo, 85% de $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, laranja avermelhado e higroscópico. Solução aquosa amarelo-alaranjada

Solubilidade. Solúvel em água, álcool etílico, álcool metílico e glicerol, insolúvel em éter etílico, acetona e óleo mineral. Pouco estável em presença de agentes redutores.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), há máximos em 481, 312, 234 e 211 nm e mínimos em 348, 286 e 218 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amarelo crepúsculo SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

Solução (2): 0,05 g de amarelo crepúsculo SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Solução (4): diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* (1%) e a *Solução (4)* (5%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de álcool butílico, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

Chumbo, cobre, estanho, zinco. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar 2 g da amostra, usar cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ($\pm 350\text{ }^{\circ}\text{C}$); levar à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de $450\text{ }^{\circ}\text{C}$. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante três a quatro horas ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico, 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 espectrômetro de absorção atômica, calibrado previamente e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

Cloretos e sulfatos. Para a determinação de cloretos, pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, utilizando potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Para a determinação de sulfatos, pesar 0,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 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 uma hora, filtrar em papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v) ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos segundo a expressão:

$$\% \text{ sulfatos} = \frac{N \times 0,6085 \times 100}{p}$$

em que

N = massa em gramas de sulfato de bário;

p = massa em gramas da amostra usada na precipitação.

No máximo 5% de cloretos e sulfatos.

Substâncias insolúveis em água. Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar em 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 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quatro horas e pesar. No máximo 0,5%.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,004% (40 ppm).

DOSEAMENTO

Preparar solução da amostra conforme descrito em *Identificação* e determinar a absorvância no máximo de absorção, em cerca de 481 nm **(5.2.14)**. Calcular o teor da amostra segundo a expressão:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarelo crepúsculo na amostra}$$

em que

A = absorvância medida;

p = massa em gramas da amostra.

Alternativamente pode-se considerar A (1%, 1 cm) = 564 em 481 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

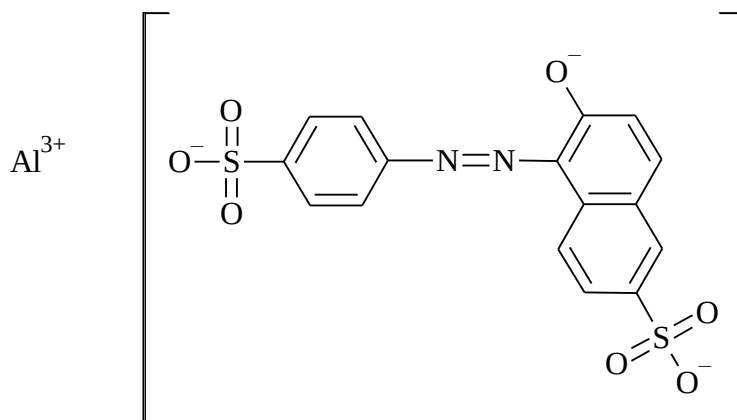
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

AMARELO CREPÚSCULO LACA DE ALUMÍNIO



$C_{16}H_9AlN_2O_7S_2$, 432,36
 amarelo crepúsculo laca de alumínio; 11424
 [15790-07-5]

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de $C_{16}H_9AlN_2O_7S_2$. Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-2-naftalenossulfônico (2:1) - amarelo crepúsculo - sobre substrato de alumina.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, amarelo-alaranjado. É higroscópico.

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

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, da solução amostra a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 *M* (pH 5,6), previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M*, há máximos em cerca de 481 nm, 312 nm, 234 nm e 211 nm e mínimos em 348 nm, 286 nm e 218 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amarelo crepúsculo SQR.

B. Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. Adicionar a um deles 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL em álcool etílico, recém preparado. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob a luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**) utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir:

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

Solução (2): 0,05 g de amarelo crepúsculo SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Solução (4): diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* (1%) e a *Solução (4)* (5%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de álcool butílico, água e ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

Cloretos e sulfatos. Para a determinação de cloretos, pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água e deixar em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra, diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, utilizando potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Para a determinação de sulfatos, medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário, por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos, segundo expressão:

$$\% \text{ sulfatos} = \frac{N \times 0,6086 \times 100}{p}$$

em que

N = massa em gramas de sulfato de bário;

p = massa em gramas da amostra usada na precipitação.

No máximo 2% de cloretos e sulfatos.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar em estufa 120 °C por quatro horas ou a 135 °C por três horas. No máximo 20%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Pesar cerca de 0,1 g da amostra em cadinho previamente seco e pesado e incinerar a 800 °C durante duas horas. Deve conter entre 40% e 55%.

DOSEAMENTO

Preparar solução da amostra conforme descrito no método **A.** em *Identificação* e determinar a absorvância no máximo de absorção, em cerca de 481 nm (5.2.14). Calcular o teor da amostra, segundo a expressão:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarelo crepúsculo na amostra em } 481 \text{ nm}$$

em que

A = absorvância medida;

p = massa em gramas da amostra.

|

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

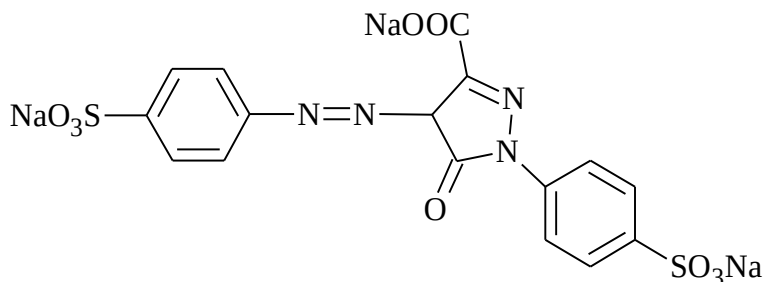
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

AMARELO DE TARTRAZINA



$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$; 534,36

amarelo de tartrazina; 11341

Sal sódico do ácido 4,5-di-hidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-1*H*-pirazol-3-carboxílico (3:1)

[1934-21-0]

Contém, no mínimo, 85% de $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, laranja, brilhante e higroscópico. Solução aquosa amarelada.

Solubilidade. Solúvel em água, álcool metílico e glicerol. Pouco solúvel em álcool etílico. Insolúvel em éter etílico, acetona, óleo mineral e gorduras.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), há máximos em 426 nm, 257 nm e 203 nm e mínimos em 311 nm e 221 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amarelo de tartrazina SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

Solução (2): 0,05 g de amarelo de tartrazina SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

Solução (3): diluir a *Solução (2)*, de modo a obter uma solução a 0,05 mg/mL, com o mesmo diluente.

Solução (4): diluir a *Solução (1)*, de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* (0,2%) e a *Solução (4)* (1%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de álcool butílico, água e ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas, também por transparência.

Chumbo, cobre, estanho, zinco. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica* (5.2.13). Pesar 2 g da amostra, usar cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ($\pm 350\text{ }^{\circ}\text{C}$); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de $450\text{ }^{\circ}\text{C}$. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante três a quatro horas ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico, 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 espectrômetro de absorção atômica, calibrado previamente, e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

Cloretos e sulfatos. Para a determinação de cloretos, pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV utilizando potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Para a determinação de sulfatos, pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 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 uma hora, filtrar em papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos, segundo a expressão:

$$\% \text{ sulfatos} = \frac{N \times 0,6085 \times 100}{p}$$

em que

N = massa em gramas de sulfato de bário;

p = massa em gramas da amostra usada na precipitação.

No máximo 6% de cloretos e sulfatos.

Substâncias insolúveis em água. Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$), com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar em placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria, até que as águas de lavagem sejam incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quatro horas e pesar. No máximo 0,5%.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 3 g da amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,004% (40 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Preparar solução da amostra conforme descrito em *Identificação* e determinar a absorvância do máximo de absorção, em cerca de 426 nm (5.2.14). Calcular o teor da amostra, segundo a expressão:

$$\frac{A \times 100}{536,6 \times p} = \% \text{ de amarelo de tartrazina na amostra}$$

em que

A = absorvância medida;

p = massa em gramas da amostra.

Alternativamente pode-se considerar $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 536,6$ em 426 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

AMIDO***Amylum***

amido; 00657

Amido

[9005-25-8]

O amido é obtido dos frutos, raízes e outras partes de diferentes vegetais. O amido de milho (*Zea mays* L., Poaceae), amido de arroz (*Oryza sativa* L., Poaceae), amido de trigo (*Triticum aestivum* L., Poaceae), amido de mandioca (*Manihot utilissima* Pohl, Euphorbiaceae) e amido de batata (*Solanum tuberosum* L., Solanaceae) são considerados officinais. Amidos obtidos de diferentes origens botânicas podem não ter propriedades idênticas quando usados para fins farmacêuticos. Quimicamente, o amido é uma mistura de polímeros que corresponde à fórmula $(C_6H_{10}O_5)_n$. O amido de milho contém cerca de 27% de amilose e 73% de amilopectina.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água fria, álcool etílico e solventes orgânicos.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Amido de arroz (Figura 1). Grãos muito pequenos, poliédricos, com ângulos agudos e arestas retas, comumente reunidos em grupos, com diâmetro de 2 µm a 10 µm (4 µm a 6 µm, em média). Os grãos arredondados são raros e o hilo frequentemente está ausente ou aparece como diminuta pontuação.

Amido de batata (Figura 2). Grãos simples, irregularmente ovóides ou subesféricos, raramente agrupados aos pares ou trios, característicos. Os grãos ovóides são desigualmente alongados ou triangulares, de 30 µm a 100 µm de diâmetro. Os grãos subesféricos medem de 10 µm a 35 µm. O hilo é redondo, excentricamente disposto na parte mais estreita do grão, com estrias bem nítidas e concêntricas.

Amido de mandioca (Figura 3). Os grãos variam de 25 µm a 35 µm de diâmetro, irregularmente arredondados, em forma de dedal, de esfera truncada em uma ou várias faces, com hilo pontuado, linear ou estrelado, central e bem nítido.

Amido de milho (Figura 4). Mistura de grãos de duas formas. Quando provenientes da periferia do albúmen são poliédricos, fortemente comprimidos, mostrando hilo arredondado, rachado ou estelar e medem, em média, de 14 µm a 20 µm de diâmetro. Quando oriundos da parte mais central do albúmen mostram contorno pouco anguloso, irregularmente arredondado e são alongados, ovóides ou piriformes e com o hilo maior; e medem, em média, 10 µm a 35 µm. Os grãos menores agrupam-se, por vezes, assemelhando-se a grãos compostos.

Amido de trigo (Figura 5). Duas formas de grãos, nitidamente diferenciadas e quase sem formas intermediárias: grãos grandes, lenticulares, redondos, ovais e sub-reniformes, algumas vezes fendidos nos bordos; apresentam camadas concêntricas pouco distintas, assim como o hilo sob a forma de um ponto central ou uma simples linha; medem, em média, de 28 µm a 35 µm de diâmetro. Vistos de perfil são elípticos, alongados, quase fusiformes, sulcados por uma fenda, às vezes bastante larga. Os grãos menores são arredondados, facetados pela compressão mútua, medindo de 2 µm a 9 µm (5 µm a 7 µm, em média) de diâmetro. Também se apresentam em alguns grupos de dois a quatro grãos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar 1 g da amostra com 2 mL de água fria. Verter sobre 15 mL de água em ebulição. Ferver, brandamente, durante dois minutos, sob agitação. Resfriar. Forma-se produto gelatinoso, claro e translúcido.

B. À mistura gelatinosa obtida no teste **A.** de *Identificação*, adicionar uma gota de iodo SR. Desenvolve-se coloração azul, que desaparece pela fervura e retorna pelo resfriamento.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0 para amido de milho e 5,0 a 8,0 para amido de batata. Determinar em 20 g da amostra. Transferir a amostra para frasco não metálico e adicionar 100 mL de água. Forma-se uma pasta. Agitar, continuamente, durante cinco minutos, à velocidade moderada.

Substâncias oxidantes. Transferir 4 g da amostra para erlenmeyer de 125 mL. Adicionar 50 mL de água. Tampar e agitar por cinco minutos. Transferir para tubo de centrífuga com capacidade de 50 mL e centrifugar. Transferir 30 mL do sobrenadante límpido para erlenmeyer de 125 mL, com rolha esmerilhada. Adicionar 1 mL de ácido acético glacial e 1 g de iodeto de potássio. Tampar, agitar e deixar em repouso durante 30 minutos, ao abrigo da luz direta. Adicionar 1 mL de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,001 M SV até desaparecimento da cor azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,001 M SV equivale a 17 µg de oxidante, calculado como peróxido de hidrogênio. No máximo 2,8 mL de tiosulfato de sódio 0,001 M SV são consumidos (0,002%, calculados como H₂O₂).

Dióxido de enxofre. Misturar 20 g da amostra com 200 mL de água até obter suspensão homogênea. Filtrar. Adicionar a 100 mL do filtrado límpido, 3 mL de amido SI e titular com iodo 0,02 M SV até coloração azul permanente. No máximo 5,4 mL de iodo 0,02 M SV são consumidos (0,008%).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver o resíduo obtido no teste de *Resíduo por incineração* em 8 mL de ácido clorídrico, sob aquecimento suave. Diluir para 100 mL com água e homogeneizar. Transferir 25 mL para tubo de Nessler, adicionar 12 mL de água e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 15,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,6%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade. O rótulo deve indicar a procedência botânica.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico.

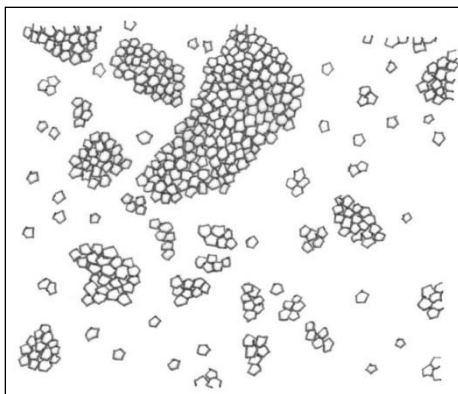


Figura 1 – Amido de arroz.

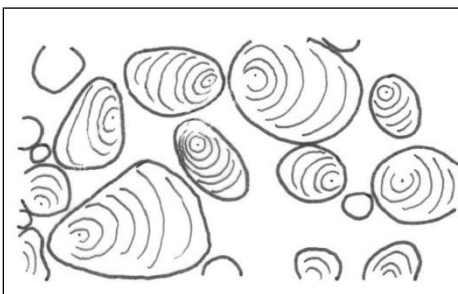


Figura 2 – Amido de batata.

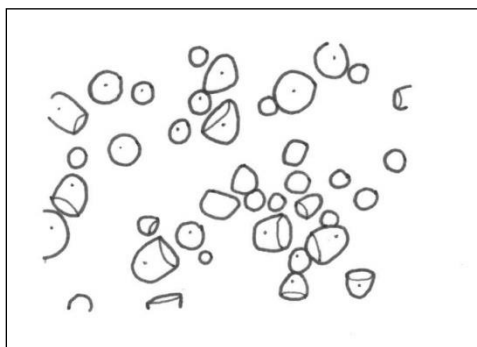


Figura 3 – Amido de mandioca.

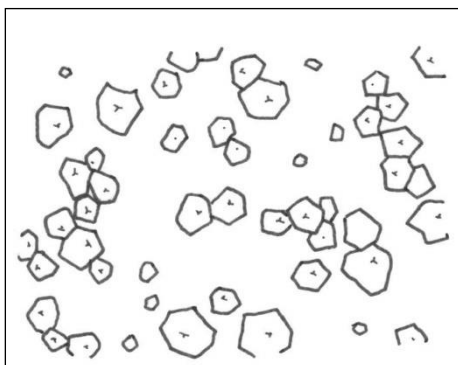


Figura 4 – Amido de milho.

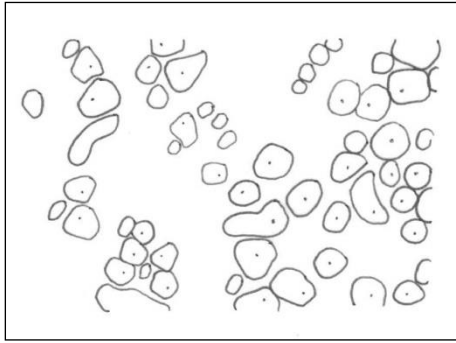
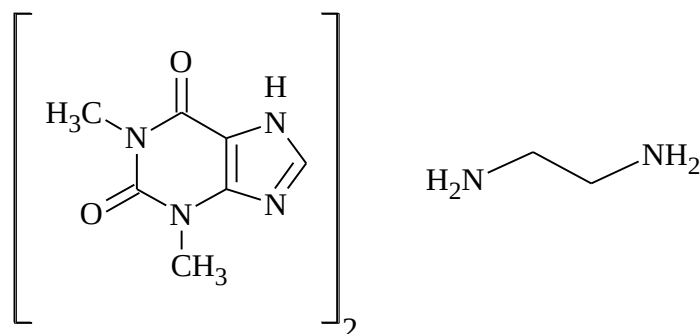


Figura 5 – Amido de trigo.

AMINOFILINA*Aminophyllinum* $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$; 420,43 $C_7H_8N_4O_2$; 180,17 $C_2H_8N_2$; 60,10

aminofilina; 00685

3,9-Di-hidro-1,3-dimetil-1*H*-purina-2,6-diona com 1,2-etanodiamina (2:1)

[317-34-0]

Aminofilina é uma combinação de teofilina e etilenodiamina, que contém, no mínimo, 84,0% e, no máximo, 87,4% da quantidade declarada de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) e, no mínimo, 13,5% e, no máximo, 15,0% de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$), em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou grânulos brancos ou levemente amarelados.

Solubilidade. Solúvel em água isenta de dióxido de carbono, praticamente insolúvel em álcool etílico absoluto.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do precipitado obtido no teste **B.** de *Identificação*, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da teofilina SQR, preparada de maneira idêntica.

B. Dissolver 0,5 g de amostra em 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 *M*, com agitação constante. Filtrar e lavar o precipitado com pequenas porções de água fria. Secar a 105 °C por uma hora. O precipitado obtido funde-se entre 270 °C e 274 °C.

C. Transferir 10 mg do precipitado dessecado, obtido no teste **B.** de *Identificação*, para cápsula de porcelana, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 0,1 g de clorato de potássio. Evaporar em banho-maria até secar. 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 solução de hidróxido alcalino.

D. O precipitado obtido no teste **B.** de *Identificação* satisfaz às reações de xantina (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF₂₅₄, como suporte, e mistura de solução concentrada de amônia, acetona, clorofórmio e álcool butílico (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 isenta de dióxido de carbono e diluir para 10 mL com álcool metílico.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (2)* (0,5%).

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

Água (5.2.20.1). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 1,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,15%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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 (C₂H₈N₂).

Teofilina

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 200 mL de álcool metílico, 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado e completar o volume para 1000 mL com água. Ajustar o pH para 2,9 ± 0,1 com ácido acético glacial.

Diluyente: mistura de água e álcool metílico (4:1).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 24 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de teofilina SQR, pesada com exatidão, em *Diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 80 µg/mL.

Solução de resolução: preparar solução de teobromina SQR a 80 µg/mL utilizando *Solução padrão* como diluente. Transferir 20 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são de 0,65 para a teobromina e 1,0 para a teofilina. A resolução entre os picos de teofilina e teobromina é, no mínimo, 3,0. O fator de cauda para o pico da teofilina é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) na amostra, a partir das respostas obtidas para a teofilina com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Dessecar a amostra em estufa a 135 °C até peso constante. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e aquecer, se necessário. Resfriar. Adicionar 20 mL de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 1 mL de azul de bromotimol SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Broncodilatador.

AMINOFILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 80,6% e, no máximo, 90,8% de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) e, no mínimo, 10,9% de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$), da quantidade declarada de aminofilina.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de aminofilina com 20 mL de água e filtrar. Adicionar ao filtrado, sob constante agitação, 1 mL de ácido clorídrico 2 M, deixar em repouso por alguns minutos e filtrar. Reservar o filtrado para o teste **C.** de *Identificação*. Lavar o resíduo com pequenas quantidades de água fria, recrystalizar em água quente e secar em estufa a 105 °C até peso constante. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de aminofilina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O resíduo obtido do teste **A.** de *Identificação* funde em torno de 271 °C.

C. Ao filtrado reservado no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,2 mL de cloreto de benzila, alcalinizar com hidróxido de amônio 5 M e agitar vigorosamente. Filtrar e lavar o resíduo com água fria, recrystalizar em mistura de água e álcool etílico (10:30) e secar em estufa a 100 °C até peso constante. Os cristais obtidos fundem-se em torno de 250 °C.

D. Dissolver 10 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação*, em 1 mL de ácido clorídrico. Adicionar 0,1 g de cloreto de potássio e evaporar até a secura. Obtém-se resíduo avermelhado, que se torna roxo sob a exposição de vapor de amônia.

E. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar quantidade de pó equivalente a 0,25 g de aminofilina com 5 mL de água e filtrar. A 2 mL do filtrado, adicionar 2 mL de sulfato cúprico a 1% (p/v) e homogeneizar. Desenvolve-se coloração azul-escura.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 269 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular quantidade de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) dissolvida no meio,

comparando as leituras obtidas com a da solução de teofilina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Etilenodiamina

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,3 g de aminofilina para erlenmeyer de 150 mL, dissolver em 20 mL de água e aquecer a 50 °C por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV, utilizando solução de verde de bromocresol SI como indicador, até a mudança de coloração para azul-esverdeada. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$).

Teofilina

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar, a pó fino, 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 80 mg de aminofilina [$(C_7H_8N_4O_2)_2.C_2H_8N_2$] para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 60 mL de água e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M SV, obtendo concentração de 0,001% (p/v). Medir a absorvância da solução resultante em 275 nm, utilizando hidróxido sódio 0,01 M SV para ajuste do zero. Calcular a quantidade de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$) nos comprimidos considerando $A(1\% \text{ 1 cm}) = 650$, em 250 nm, em hidróxido sódio 0,01 M SV.

B. Pesar e pulverizar, a pó fino, 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 2 g de aminofilina [$(C_7H_8N_4O_2)_2.C_2H_8N_2$] para balão volumétrico de 200 mL, com o auxílio de uma mistura de 50 mL de água e 15 mL de hidróxido de amônio 6 M e deixar com agitação ocasional durante 30 minutos, aquecendo a 50 °C se necessário, para dissolver a aminofilina. Esfriar a mistura à temperatura ambiente, se tiver sido aquecida. Completar o volume com água e homogeneizar. Centrifugar cerca de 50 mL da mistura, pipetar a porção clara do sobrenadante, equivalente a 250 mg de aminofilina, diluir com água, se necessário, para perfazer cerca de 40 mL e transferir para um erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 8 mL de hidróxido de amônio 6 M e 20 mL de nitrato de prata 0,1 M SV. Aquecer à ebulição por 15 minutos. Esfriar entre 5 °C e 10 °C por 20 minutos e filtrar, preferencialmente em cadinho sob pressão reduzida. Lavar o precipitado com três porções de 10 mL de água. Acidificar o filtrado combinado e as lavagens com ácido nítrico e adicionar 3 mL do ácido. Esfriar, adicionar 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$).

EMBALAGEM

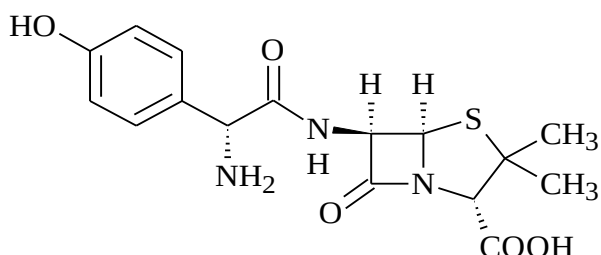
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA

Amoxicillinum



$C_{16}H_{19}N_3O_5S$; 365,40

amoxicilina; 00734

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
[26787-78-0]

$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$; 419,45

amoxicilina tri-hidratada; 00736

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)
[61336-70-7]

A potência é de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, álcool etílico e álcool metílico. Insolúvel em acetonitrila. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +290 a +315, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de amoxicilina tri-hidratada SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v), em álcool etílico, há máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados em solução similar de amoxicilina tri-hidratada SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtido no método **B.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder como descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução teste: transferir, quantitativamente, cerca de 30 mg da amostra, para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com o *Eluente A* e homogeneizar. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução referência: utilizar a *Solução (3)* descrita no método **B.** de *Doseamento*.

Solução branco: *Eluente A*.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução teste*, *Solução referência* e da *Solução branco*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Nenhum pico secundário no cromatograma obtido com a *Solução teste* possui área maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução referência* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico obtido no cromatograma da *Solução branco*.

Cristalinidade. Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste micrométrico.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 0,2% (p/v).

Limite de N,N-dimetilanilina (5.3.2.13). No máximo, 20 ppm.

Água (5.2.20.1). 11,5% a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Amoxicilina destinada à preparação parenteral e quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os seguintes testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo polisorbato 80 (5 mg/mL) e quantidade suficiente de penicilinase estéril, para inativar a amoxicilina. Agitar até total solubilização e empregar o *Método de inoculação direta*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,25 UE/mg de amoxicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições das Soluções padrão e amostra devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra pesada, com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de amoxicilina. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de amoxicilina. Diluir, sucessivamente, com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Calcular a potência da amostra, em µg de amoxicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Solução tampão pH 5,0: dissolver 6,805 g de fosfato de potássio monobásico em 250 mL de água, ajustar o pH a 5,0 com de hidróxido de sódio SR e completar o volume para 1000 mL com água.

Eluente A: mistura de acetonitrila e *Solução tampão pH 5,0* (1:99)

Eluente B: mistura de acetonitrila e *Solução tampão pH 5,0* (20:80)

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – t	92	8	isocrática
t – (t + 25)	92 → 0	8 → 100	gradiente linear
(t + 25) – (t + 40)	0	100	isocrática
(t + 40) – (t + 55)	92	8	isocrática

t = tempo de retenção da amoxicilina determinado com a *Solução (3)*.

Solução (1): pesar, com exatidão, cerca de 30 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o *Eluente A* e homogeneizar.

Solução (2): pesar, com exatidão, cerca de 30 mg de amoxicilina SQR para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o *Eluente A* e homogeneizar.

Solução (3): diluir 2 mL da *Solução (2)* para 20 mL com o *Eluente A*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (4): dissolver 4 mg de *cefadroxila SQR* no *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A 5 mL desta solução adicionar 5 mL da *Solução (2)* e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (5): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 20 mL com o *Eluente A*. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (3)* em eluição isocrática para a determinação do tempo de retenção (t) da amoxicilina.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (4)* utilizando o sistema de gradiente. A resolução entre amoxicilina e cefadroxila é, no mínimo, 2. Se necessário, ajustar a proporção de *Eluente A* e *Eluente B* da *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (5)* utilizando o sistema gradiente. A relação sinal/ruído é superior a 3. Fazer ajustes, se necessário.

Se for necessário realizar ajustes na composição da *Fase móvel* para obter a resolução necessária, a composição ajustada deve ser aplicada desde o tempo inicial no gradiente para a realização do doseamento

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é no máximo 1%.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) e de clavulanato de potássio ($C_8H_8KNO_5$).

IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, 45 minutos.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em água até concentração adequada. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular as quantidades de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) e de clavulanato de potássio ($C_8H_8KNO_5$) dissolvidas no meio, comparando as respostas obtidas com as da solução de amoxicilina SQR e de clavulanato de lítio SQR nas concentrações de 0,05% (p/v) e 0,02% (p/v) respectivamente, preparadas no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 85% (Q) da quantidade declarada de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) e, no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de clavulanato de potássio ($C_8H_8KNO_5$) se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 7,5%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for de até 250 mg. No máximo, 10,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for maior que 250 mg e menor que 500 mg. No máximo, 11,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for superior a 500 mg.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão pH 4,4: dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para $4,4 \pm 0,1$ com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio. Completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 4,4* e álcool metílico (95:5).

Solução amostra: dissolver no mínimo, 10 comprimidos em água, em balão de volume que resulte em concentração não superior, em amoxicilina, a 3 mg/mL, com agitação, durante 30 minutos. Filtrar ou centrifugar e diluir alíquota da solução límpida resultante, com água, até obter concentração de amoxicilina em 0,5 mg/mL. Utilizar esta solução em até uma hora.

Solução padrão: dissolver quantidades de amoxicilina SQR e de clavulanato de lítio SQR, pesadas com exatidão, em água, de modo a obter uma solução contendo 0,5 mg/mL e 0,2 mg/mL, respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna, determinada para cada analito, é, no mínimo, 550 pratos teóricos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o ácido clavulânico e 1,0 para a amoxicilina. O fator de cauda para o pico de cada analito é, no máximo, 1,5. A resolução entre os picos de amoxicilina e ácido clavulânico é, no mínimo, 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular as quantidades de amoxicilina e clavulanato de potássio nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) e de clavulanato de potássio ($C_8H_8KNO_5$).

IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar na solução injetável, reconstituída conforme indicado no rótulo.

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar na solução reconstituída contendo o equivalente a 10% (p/v) de amoxicilina.

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,5 g. No máximo 3,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). Dissolver o conteúdo do frasco ampola em água para reagente LAL, de modo a obter uma solução a 10 mg/mL de amoxicilina. No máximo 2,5 UE/mL dessa solução.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Amoxicilina e clavulanato de potássio comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: misturar os conteúdos de 10 unidades. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balão volumétrico de 200 mL, adicionar água até a solubilização e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Utilizar esta solução em até uma hora.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular as quantidades de amoxicilina e de clavulanato de potássio na solução injetável, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) e de clavulanato de potássio ($C_8H_8KNO_5$).

IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar na suspensão oral, reconstituída conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 7,5%, se a quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for de até 40 mg/mL. No máximo, 10,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for maior que 40 mg/mL e menor que 50 mg/mL. No máximo, 11,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina, após reconstituição, for maior que 50 mg/mL e menor que 80 mg/mL. No máximo, 12,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina, após reconstituição, for superior a 80 mg/mL.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Amoxicilina e clavulanato de potássio comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: reconstituir o pó para suspensão oral conforme indicado no rótulo. Diluir quantitativamente um volume da suspensão em água, de modo a obter solução contendo 0,5 mg/mL de amoxicilina. Agitar mecanicamente por 10 minutos e filtrar. Utilizar esta solução em até uma hora.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular as quantidades de amoxicilina e de clavulanato de potássio na suspensão oral, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. As cápsulas de amoxicilina tri-hidratada são constituídas de amoxicilina tri-hidratada, com ou sem, um ou mais, agentes lubrificantes, diluentes e secantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em álcool etílico, há máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amoxicilina tri-hidratada SQR.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de álcool metílico, clorofórmio, água e acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, que devem ser usadas, no máximo, 10 minutos após sua preparação.

Solução (1): solução da amostra contendo 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada em ácido clorídrico 0,1 M.

Solução (2): solução a 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada SQR em ácido clorídrico 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 90 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de amoxicilina tri-hidratada SQR na concentração de 0,01% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ se dissolvem em 90 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,3 g da amostra. No máximo 14,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção dos micro-organismos; solução salina estéril, para a padronização do inóculo; meio de cultura nº 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

Solução amostra: remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Solução padrão: pesar quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 1 mL da solução obtida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 21 mL de meio de cultura nº 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em mg de amoxicilina por cápsula, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de amoxicilina a 2,00 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. A amoxicilina tri-hidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia de *Amoxicilina*. Amoxicilina tri-hidratada pó para suspensão oral é uma mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60 como suporte e mistura de álcool metílico, clorofórmio, água e acetona (9:8:3:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, que devem ser usadas, no máximo, 10 minutos após sua preparação.

Solução (1): solução da amostra contendo 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada em ácido clorídrico 0,1 M.

Solução (2): solução a 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada SQR em ácido clorídrico 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste para *Produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas*. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicado no rótulo.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 3,0%. Determinar em 0,3 g da amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3), pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Meios de cultura: meio nº 1, para manutenção dos micro-organismos; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio nº 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

Solução amostra: transferir o equivalente a 250 mg de amoxicilina para um balão volumétrico de 250 mL. Completar o volume com água e agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0)* e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Solução padrão: pesar quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0)* e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 21 mL de meio de cultura nº 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em mg de amoxicilina por mililitro, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 unidades, conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade, medida com exatidão, da suspensão oral reconstituída para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de amoxicilina a 2,00 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

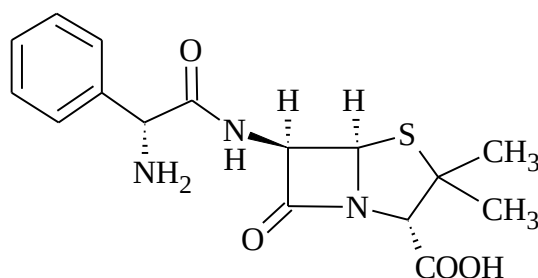
Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA

Ampicillinum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$; 349,41

ampicilina; 00738

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
[69-53-4]

$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$; 403,45

ampicilina tri-hidratada; 00742

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)
[7177-48-2]

A potência é de, no mínimo, 960 µg e, no máximo, 1005 µg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a levemente amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e álcool metílico, praticamente insolúvel em álcool etílico absoluto. Solúvel em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 199 °C a 202 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): +280 a +305, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,25% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina SQR ou de ampicilina tri-hidratada SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtido no método **C.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder como descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução teste: dissolver quantidade de amostra equivalente a 27,0 mg de ampicilina em *Eluente A* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução referência: diluir 1,0 mL da *Solução (2)*, descrita no método **C.** de *Doseamento*, para 20 mL com o *Eluente A*.

Solução branco: *Eluente A*.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução teste*, *Solução referência* e da *Solução branco*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. Nenhum pico secundário no cromatograma obtido com a *Solução teste* possui área maior do que a área do pico principal obtido com a *Solução referência* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico obtido no cromatograma do branco.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Cristalinidade. Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral. Transferir para lâmina de vidro e examinar em microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste micrométrico.

Limite de N,N-dimetilanilina (5.3.2.13). Utilizar o *Método II*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Para a forma anidra, no máximo 2,0% e para a forma hidratada de 12 a 15%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina destinada à produção de preparações parenterais cumpre com os seguintes testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de β-lactamase, para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições das Soluções padrão e amostra para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra, em µg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:50:899,5).

Eluente B: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:400:549,5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – t	85	15	isocrática
t – (t + 30)	85 → 0	15 → 100	gradiente linear
(t + 30) – (t + 45)	0	100	isocrática
(t + 45) – (t + 60)	85	15	isocrática

t = tempo de retenção da ampicilina determinado com a *Solução (2)*.

Solução (1): dissolver quantidade de amostra equivalente a 27,0 mg de ampicilina em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 27,0 mg de ampicilina anidra SQR em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 2,0 mg de *cefradina SQR* no *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A 5,0 mL desta solução adicionar 5,0 mL da *Solução (2)*.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (2)* em eluição isocrática para a determinação do tempo de retenção (t) da ampicilina.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (3)* utilizando o sistema gradiente. A resolução entre ampicilina e cefradina é, no mínimo, 3. Se necessário ajustar a proporção de *Eluente A* e *Eluente B* da *Fase móvel*.

Se for necessário realizar ajustes na composição da *Fase móvel* para obter a resolução necessária, a composição ajustada deve ser aplicada desde o tempo inicial no gradiente para a realização do doseamento.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

AMPICILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,125 g de ampicilina com bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico, até concentração adequada. Transferir 10 mL para tubo de ensaio com tampa, aquecer em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm (**5.2.14**), utilizando alíquota do meio de dissolução diluída em tampão sulfato cúprico, sem aquecimento, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos difusão em ágar (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições da Solução padrão e da Solução amostra devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico e diluir com água estéril, de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por três a cinco minutos. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ nas cápsulas, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,125 g de ampicilina com bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Transferir 10 mL para tubo de ensaio com tampa, aquecer em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm **(5.2.14)**, utilizando alíquota do meio de dissolução diluída em tampão sulfato cúprico, sem aquecimento, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 4,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições das Soluções padrão e amostra para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico e diluir com água estéril, de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar durante três a cinco minutos. Diluir sucessivamente, com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ nos comprimidos, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar água, agitar durante três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$). Ampicilina pó para suspensão oral é a mistura de ampicilina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tamponantes, edulcorantes e conservantes.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): reconstituir a suspensão oral conforme indicado no rótulo. Agitar quantidade da suspensão oral, equivalente a 0,125 g de ampicilina, em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste para *Produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas*. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste para sólidos acondicionados em recipientes para dose única.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 2,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições da *Solução padrão* e da *Solução amostra* devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: reconstituir a suspensão conforme indicado no rótulo. Transferir quantidade da suspensão, medida com exatidão, para balão volumétrico e diluir com água estéril, de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por três a cinco minutos. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva analítica.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva analítica.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ na suspensão oral, reconstituída a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 unidades, conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade da suspensão oral reconstituída, medida com exatidão, para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

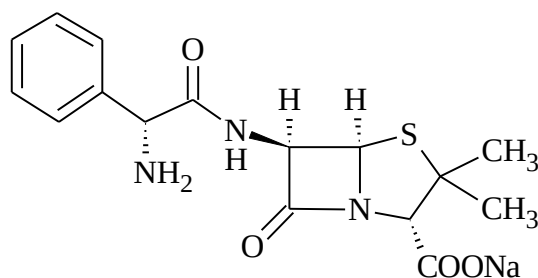
Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA SÓDICA

Ampicillinum natricum



C₁₆H₁₈N₃NaO₄S; 371,39

ampicilina sódica; 00741

Sal sódico do ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)
[69-52-3]

A potência é de, no mínimo, 856 µg e, no máximo, 960 µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco, higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito solúvel em água.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +258 a +287, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,25% (p/v) tendo como solvente, solução de biftalato de potássio a 0,4% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

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

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtido no método **C.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução (3)*.

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução teste: dissolver 31,0 mg da amostra em *Eluente A* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução referência: diluir 1,0 mL da *Solução (2)*, descrita no método **C.** de *Doseamento*, para 20 mL com o *Eluente A*.

Solução branco: *Eluente A*.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução teste*, *Solução referência* e da *Solução branco*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Nenhum pico secundário no cromatograma obtido com a *Solução teste* possui área maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução referência* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico obtido no cromatograma do branco.

pH (5.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Água (5.2.20.1). No máximo 2,0%.

Cristalinidade. Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar, por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste micrométrico.

Limite de N,N-dimetilanilina (5.3.2.13). Utilizar o *Método II*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Cloreto de metileno. Proceder conforme descrito em *cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chama; coluna de vidro de 1,5 m de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizado (partículas de até 120 µm), lavado com ácido, revestido com macrogol 1000 a 10% (p/p), temperatura da coluna de 60 °C; temperatura do injetor de 100 °C; temperatura do detector de 150 °C; nitrogênio como gás de arraste; fluxo de 40 mL/minuto.

Solução de padrão interno: solução aquosa de cloreto de etileno a 0,2% (v/v).

Solução padrão: transferir 1 mL de solução aquosa de cloreto de metileno a 0,2% (v/v) para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 1 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução amostra: dissolver 1 g da amostra em água e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 1,0 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de cloreto de metileno, considerando como 1,325 g/mL o valor da densidade a 20 °C. No máximo, 0,2% (p/p).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina sódica destinada à preparação parenteral ee quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os seguintes testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar *Método de filtração em membrana*. 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.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar. Dissolver, separadamente, ampicilina sódica SQR e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/mL cada. Diluir as soluções obtidas, em Solução 2 (*Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0*), para obter as concentrações empregadas na curva padrão. Calcular a potência da amostra, em µg de ampicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:50:899,5).

Eluente B: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:400:549,5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – t	85	15	isocrática
t – (t + 30)	85 → 0	15 → 100	gradiente linear
(t + 30) – (t + 45)	0	100	isocrática
(t + 45) – (t + 60)	85	15	isocrática

t = tempo de retenção da ampicilina determinado com a *Solução (2)*.

Solução (1): dissolver 31,0 mg da amostra em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 31,0 mg de ampicilina sódica SQR em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 2,0 mg de *cefradina SQR* no *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A 5,0 mL desta solução adicionar 5,0 mL da *Solução (2)*.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (2)* em eluição isocrática para a determinação do tempo de retenção (t) da ampicilina.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (3)* utilizando o sistema gradiente. A resolução entre ampicilina e cefradina é, no mínimo, 3. Se necessário ajustar a proporção de *Eluente A* e *Eluente B* da *Fase móvel*.

Se for necessário realizar ajustes na composição da *Fase móvel* para obter a resolução necessária, a composição ajustada deve ser aplicada desde o tempo inicial no gradiente para a realização do doseamento

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão, das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*, e dividir o resultado pelo fator 1,063. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1%.

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

Antibacteriano.

AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* na monografia *Ampicilina sódica*.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Determinação do peso (5.1.1). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar o *Método de filtração em membrana*. 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.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado no rótulo. Dissolver, separadamente, padrão e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/mL. Diluir, separadamente, solução padrão e amostra, em *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, às concentrações empregadas na obtenção da curva padrão. Calcular a potência da amostra, em µg de ampicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade, medida com exatidão, da suspensão reconstituída para frasco volumétrico, adicionar água e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS

Contém ampicilina tri-hidratada equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade do pó em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

B. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de ampicilina para béquer, adicionar 1 mL de água e 2 mL de mistura de tartarato cúprico alcalino SR e água (2:6). Desenvolve-se, imediatamente, coloração violeta.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico, até concentração adequada. Transferir alíquota de 10 mL para tubo de ensaio com tampa, submeter a aquecimento em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm (**5.2.14**), utilizando meio de dissolução (água) em tampão sulfato cúprico na mesma proporção empregada no preparo das soluções amostra e solução padrão sem aquecimento, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas, com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). 10,0% a 15,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)* para a *ampicilina*.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até a faixa de concentração da curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* até a faixa de concentração da curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) nas cápsulas, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA TRI-HIDRATADA COMPRIMIDOS

Contém ampicilina tri-hidratada equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de ampicilina para béquer e prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina tri-hidratada cápsulas*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

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

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito em *Teste de dissolução* na monografia de *Ampicilina tri-hidratada cápsulas*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). 9,5% a 12%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* para Ampicilina, pelo método de difusão em ágar.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente até as concentrações da curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* até a faixa de concentração da curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) nos comprimidos, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$. O pó para suspensão oral contém um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tamponantes, edulcorantes e conservantes.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica G, como suporte, e mistura de acetona, água, tolueno e ácido acético glacial (650:100:100:25), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra contendo 5 mg/mL de ampicilina, em mistura de acetona e ácido clorídrico 0,1 M (4:1).

Solução (2): solução a 5 mg/mL de ampicilina SQR, em mistura de acetona e ácido clorídrico 0,1 M (4:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com ninidrina 0,3% (p/v) em álcool etílico. Secar em estufa a 90 °C durante 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação do volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar na suspensão oral reconstituída, conforme indicado no rótulo.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão oral reconstituída, conforme indicado no rótulo.

Determinação do peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.2). No máximo 2,5% em amostra contendo 50 mg/mL de ampicilina após a reconstituição ou no máximo 5,0% em amostra contendo 100 mg/mL de ampicilina.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Reconstituir o conteúdo de 10 unidades, conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade, exatamente medida, da suspensão oral reconstituída para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 2,50 mg/mL. Transferir 2 mL dessa solução para erlenmeyer de 250 mL com tampa. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo; meio de cultura nº 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: reconstituir o conteúdo conforme indicado no rótulo. Transferir volume da suspensão oral para balão volumétrico e diluir com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de ampicilina. Diluir para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL e 0,2 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de ampicilina SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água estéril. Diluir para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL e 0,2 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ampicilina por mililitro da suspensão reconstituída, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 unidades, conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade, medida com exatidão, da suspensão oral reconstituída para balão volumétrico, adicionar água, agitar por três a cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina a 2,50 mg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; pré-coluna de 50 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio monobásico *M* e ácido acético *M* (909:80:10:1).

Diluente: misturar 10 mL de fosfato de potássio monobásico *M* e 1 mL de ácido acético *M*. Diluir com água para 1000 mL.

Solução amostra: reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,1 g de ampicilina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 75 mL de *Diluente* e homogeneizar. Se necessário deixar em banho de ultrassom. Completar o volume com o mesmo solvente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ampicilina SQR em *Diluyente* e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cafeína em *Solução padrão* e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,12 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre a cafeína e a ampicilina é, no mínimo, 2,0. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₆H₁₉N₃O₄S no pó para suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

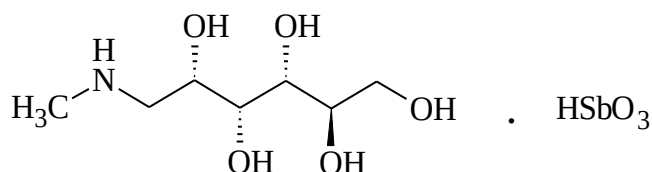
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA



$C_7H_{17}NO_5 \cdot HSbO_3$; 365,98

antimoniato de meglumina; 05587

Trioxoantimonato(1-) de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glicitol
[133-51-7]

Antimoniato de meglumina é constituído do sal de antimônio pentavalente de *N*-metilglucamina. Contém, no mínimo, 26% e, no máximo, 28% de antimônio pentavalente (Sb^{5+}), em relação ao antimoniato de meglumina.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, levemente amarelo.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

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 do uso. Forma-se precipitado alaranjado.

B. Dissolver 6 g da amostra em 20 mL de água. Diluir 1 mL dessa solução com 9 mL de água. Acidificar com 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) e adicionar 4 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 30% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Antimônio trivalente. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com geração de hidretos (5.2.13.1.2)*, sistema em batelada, atomização em cela de quartzo, comprimento de onda de 217,6 nm e resolução do monocromador de $(0,20 \pm 0,10)$ nm.

Solução amostra: preparar solução da amostra a 0,3% (p/v) em água e diluir essa solução por um fator a 500 vezes, utilizando o mesmo solvente.

Solução padrão: preparar solução de antimônio trivalente a 0,1% (p/v), por diluição de tartarato de antimônio e potássio ($C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$) em água.

Solução redutora: preparar, imediatamente, a solução de tetraidroborato de sódio a 1% (p/v) em hidróxido de sódio a 0,1% (p/v).

Solução de ácido cítrico: preparar solução de ácido cítrico a 4% (p/v) em água.

Procedimento: adaptar o frasco de reação no sistema gerador de hidretos, esperar 30 segundos para purga do sistema e proceder à determinação, conforme recomendações do fabricante, específicas para o equipamento utilizado. O intervalo máximo para a mistura da *Solução amostra* diluída ou da *Solução padrão* com a *Solução de ácido cítrico*, deverá ser de cinco segundos antes da introdução no equipamento. Construir a curva analítica com alíquotas de 0,1 mL de *Solução padrão* de antimônio nas seguintes concentrações: 0,1 mg/L; 0,2 mg/L; 0,3 mg/L; 0,4 mg/L e 0,5 mg/L, preparadas, diariamente, por diluição sequencial em água. Colocar entre 0,20 mL e 0,80 mL da *Solução amostra* diluída ou da *Solução padrão* de antimônio no frasco de reação e adicionar 10 mL de *Solução de ácido cítrico*. No máximo 0,04 mg de antimônio trivalente por mililitro da solução de antimoniato de meglumina a 0,3% (p/v), correspondem a 1,33% de antimônio trivalente da substância analisada.

Metais pesados. As determinações deverão ser feitas por *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, com *forno de grafite (5.2.13.1.4)* ou *geração de hidretos (5.2.13.1.2)*, por *Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (5.2.13.2.2)* ou por *Espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (5.2.13.3)*. No máximo 9 mg/L, na solução de antimoniato de meglumina a 30% (p/v), correspondente a 0,003% (30 ppm) de metais pesados na substância analisada, para o somatório da concentração dos seguintes elementos: alumínio, arsênio, bismuto, cádmio, chumbo, cobre, cromo, manganês, mercúrio, níquel e zinco.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar mais acetileno, comprimento de onda 217,6 nm, resolução do monocromador de $(0,20 \pm 0,10)$ nm.

Solução amostra: preparar solução de antimoniato de meglumina a 30% (p/v) em água e diluir, em seguida, por um fator de 2500 vezes, com ácido clorídrico 6 M.

Solução padrão: preparar solução de antimônio trivalente a 0,1% (p/v), em água, utilizando tartarato de antimônio e potássio ($\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{O}_{12}\text{Sb}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$).

Procedimento: construir a curva analítica com a *Solução padrão* de antimônio, nas seguintes concentrações: 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L e 50 mg/L, por diluição sequencial em ácido clorídrico 6 M. A partir da concentração de Sb determinada, calcular o teor de Sb no antimoniato de meglumina.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiprotosoário.

ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% de antimônio pentavalente (Sb^{5+}) em relação à quantidade declarada de Sb^{5+} . Cada 1,5 g de antimoniato de meglumina contém 405 mg de Sb^{5+} .

IDENTIFICAÇÃO

A. Acidificar 2 mL da solução injetável com ácido clorídrico SR e adicionar tioacetamida SR, preparada no momento do uso. Desenvolve-se um precipitado alaranjado.

B. Diluir 1 mL da solução injetável com 9 mL de água. Acidificar essa solução com 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) e adicionar 4 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.1.19). 5,5 a 7,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Antimônio trivalente. Diluir a solução injetável com água por um fator de 50 000 vezes e proceder conforme descrito em *Antimônio trivalente*, na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

Metais pesados. Proceder conforme descrito em *Metais pesados* na monografia de *Antimoniato de meglumina*. No máximo 0,0009% (9 mg/L) da solução injetável.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,5 UE/mg de antimoniato de meglumina.

Toxicidade (5.5.2.3). Cumpre o teste. Injetar, via intravenosa, o equivalente a 1 mg/g de peso do animal.

DOSEAMENTO

Diluir a solução injetável por um fator de 2500 vezes com ácido clorídrico 6 M e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

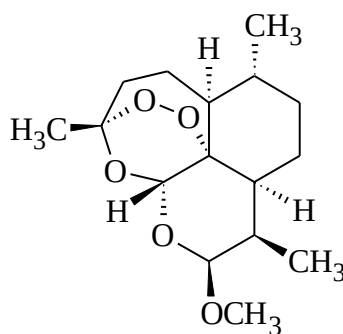
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ARTEMÉTER

Artemetherum



$C_{16}H_{26}O_5$; 298,38

arteméter; 00885

(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Decaidro-10- metoxi-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2- benzodioxepina
[71963-77-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{16}H_{26}O_5$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, cristalino e branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico absoluto.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 86 °C a 90 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +166 a +173. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool etílico absoluto.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. 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

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* e a *Solução (2)*, como descrito a seguir.

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

Solução (2): solução a 0,05 mg/mL da amostra em *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*. Registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. A área de qualquer pico secundário obtido com a *Solução (1)* não é maior que aquela do pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,5%). No máximo um pico secundário obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,25%). A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Não considerar picos com área inferior a 0,1 vezes àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em atmosfera de pentóxido de fósforo, em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 216 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (62:38).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de arteméter SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₆H₂₆O₅ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

ARTEMÉTER SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{26}O_5$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de arteméter para béquer, adicionar 25 mL de acetona, agitar e filtrar. Evaporar o filtrado à temperatura de 40 °C e secar o resíduo em dessecador por 24 horas. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Arteméter*.

B. Adicionar 6 mL de álcool etílico absoluto a um volume da solução injetável equivalente a 30 mg de arteméter. Transferir cinco gotas para cápsula de porcelana e adicionar uma gota de vanilina SR. Desenvolve-se coloração rosa.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*, na monografia de *Arteméter*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): diluir volume da solução injetável em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 10 mg/mL.

Solução (2): diluir a *Solução (1)* em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Arteméter*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Diluyente: mistura de isopropanol e acetonitrila (75:25).

Solução amostra: diluir volume da solução injetável no *Diluyente*, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

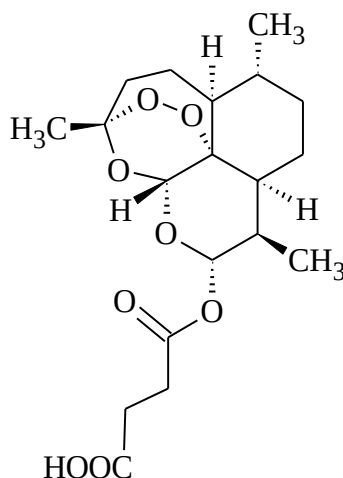
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{26}O_5$ na solução injetável, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ARTESUNATO*Artesunatum*

$C_{19}H_{28}O_8$; 384,43

artesunato; 09673

Éster 1-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-decaidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina-10-ílico] do ácido butanodioico
[88495-63-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{19}H_{28}O_8$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, cristalino, branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 132 °C a 135 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +4,5 a +6,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em cloreto de metileno.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 4,5. Determinar em suspensão a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): solução a 4 mg/mL da amostra em acetonitrila.

Solução (2): solução a 0,04 mg/mL da amostra em acetonitrila.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico secundário obtido com a *Solução (1)* não é maior que aquela do pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). No máximo um pico obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (2,0%). Não considerar os picos com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

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

Água (5.2.20.1). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 216 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 3 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

Tampão pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (50:50).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra em acetonitrila, pesada com exatidão, de modo a obter solução a 2 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de artesunato SQR, pesada com exatidão, em acetonitrila, de modo a obter solução a 2 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₉H₂₈O₈ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

ARTESUNATO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{19}H_{28}O_8$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de artesunato para béquer, adicionar 25 mL de acetona, agitar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria e deixar o resíduo em dessecador, sob sílica-gel, por 24 horas. O resíduo obtido responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Artesunato*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*, da monografia de *Artesunato*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,4 g de artesunato para béquer e adicionar 20 mL de álcool etílico. Agitar vigorosamente e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Artesunato*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de artesunato para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de álcool

etílico e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₉H₂₈O₈ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

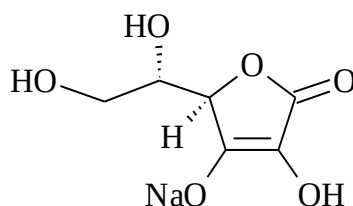
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ASCORBATO DE SÓDIO

Natrii ascorbas



$C_6H_7NaO_6$; 198,11

ascorbato de sódio; 00107

Sal de sódio do ácido L-ascórbico (1:1)

[134-03-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_6H_7NaO_6$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou amarelado, cristalino.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico e praticamente insolúvel em cloreto de metileno.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +103 a +108 Determinar em solução a 100 mg/mL em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ascorbato de sódio SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar 1 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. A 4 mL dessa solução, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A solução resultante reduz o tartarato cúprico alcalino SR, lentamente, à temperatura ambiente, e mais rapidamente sob aquecimento.

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

D. Preparar uma solução a 10% (p/v) da amostra. A 1 mL dessa solução, adicionar 0,2 mL de ácido nítrico SR e 0,2 mL de nitrato de prata 1,7% (p/v). Ocorre formação de precipitado cinza.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em água e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Essa preparação não é mais intensamente colorida que a solução padrão, preparada pela diluição de 5 mL da *Solução de referência de cor* descrita a seguir, em 95 mL de ácido clorídrico 1% (p/v). Proceder conforme descrito em *Cor de líquidos* (5.2.12).

Solução de referência de cor: misturar 1,5 partes da solução base de cloreto férrico, 1,2 partes da solução base de sulfato cúprico, 1,5 partes da solução base de cloreto de cobalto II e 0,8 partes de ácido clorídrico 1% (p/v).

pH (5.2.19). 7,0 a 8,0. Determinar na solução a 10% (p/v) .

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10), como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada de fenil e metilpolisiloxano (5:95), com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante cinco minutos, aumentar a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por, pelo menos, 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 50 mL de água, isenta de compostos orgânicos.

Solução padrão: preparar uma solução, em água isenta de compostos orgânicos, contendo, em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxano e 2 µg de tricloroetileno.

Injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registraros cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da solução amostra. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. A amostra deve conter, no máximo, 2 ppm de benzeno, 50 ppm de clorofórmio, 100 ppm de dioxano, 500 ppm de cloreto de metileno e 100 ppm de tricloroetileno.

Ácido oxálico. Deixar as seguintes preparações em repouso por uma hora. A opalescência da *Preparação amostra* não é maior que a da *Preparação padrão*.

Preparação amostra: dissolver 0,25 g de amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido acético diluído e 0,5 mL de cloreto de cálcio SR. No máximo 0,3% (3000 ppm).

Preparação padrão: dissolver 70 mg de ácido oxálico em água e completar para o volume de 500 mL com o mesmo solvente. A 5 mL dessa solução, adicionar 1 mL de ácido acético diluído e 0,5 mL de cloreto de cálcio SR.

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 1,6 g da amostra em 40 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 0,5 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,015% (150 ppm).

Cobre. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1)*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de catodo oco de cobre e selecionar a linha de emissão em 324,8 nm.

Solução amostra: transferir 2 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 5 ppm de cobre.

Ferro. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de catodo oco de ferro e selecionar a linha de emissão em 248,3 nm.

Solução amostra: transferir 5 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 2 ppm de ferro.

Níquel. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de catodo oco de níquel e selecionar a linha de emissão em 232,0 nm.

Solução amostra: transferir 10 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 1 ppm de níquel.

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g de amostra em água e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 0,25%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra e dissolver em uma mistura de 100 mL de água e 25 mL de ácido sulfúrico 9,8% (p/v). Titular imediatamente com iodo 0,1 M SV e adicionar 3 mL de amido I, próximo ao ponto final. Cada mL de iodo 0,1 M SV equivale a 19,81 mg de $C_6H_7NaO_6$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

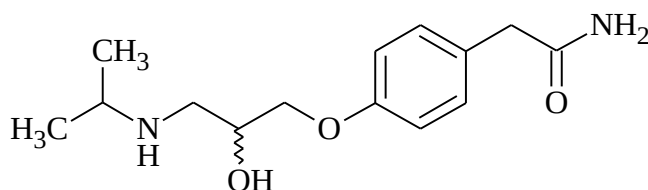
Em recipientes não metálicos, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Excipiente.

ATENOLOL
Atenololum

C₁₄H₂₂N₂O₃; 266,34

atenolol; 00911

4-[2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzenoacetamida
[29122-68-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₄H₂₂N₂O₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em ácido acético glacial e álcool etílico, praticamente insolúvel em acetonitrila.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 152 °C a 155 °C.

Rotação óptica (5.2.8): +0,10° a -0,10°. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,01% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de atenolol SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 275 nm e 282 nm está compreendida entre 1,15 e 1,20.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio e álcool metílico (3:97), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 10 µg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução de atenolol SQR a 10 µg/mL em álcool metílico.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Cloretos. Dissolver 1 g da amostra em 100 mL de ácido nítrico 0,15 M, adicionar 1 mL de nitrato de prata SR e homogeneizar. Qualquer turbidez desenvolvida não é mais intensa que a da mistura de 2,8 mL de ácido clorídrico 0,01 M, 98,6 mL de ácido nítrico 0,15 M e 1 mL de nitrato de prata SR. No máximo 0,1% (1000 ppm).

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* e a *Solução (2)* como descrito a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, seis vezes o tempo de retenção do pico do atenolol e medir as áreas sob os picos. Nenhum pico secundário obtido com a *Solução (1)* deve apresentar área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,25%). A soma das áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* não deve ser superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em álcool metílico. Completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,01% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm, utilizando álcool metílico para o ajuste do zero. Calcular o teor de C₁₄H₂₂N₂O₃ na amostra, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 226 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1,1 g de heptanossulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 700 mL de água. Se necessário, ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico SR. Adicionar 300 mL de álcool metílico e 2 mL de dibutilamina e homogeneizar.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de atenolol SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 5000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₄H₂₂N₂O₃ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA.

Anti-hipertensivo.

ATENOLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 275 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL contendo 15 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom até a desintegração do comprimido. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “Aquecer a suspensão resultante”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, diluir com ácido fosfórico a 0,1% (v/v) até concentração de 10 µg/mL e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Atenolol*. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ dissolvida no meio, comparando as áreas sob os picos obtidos com a solução de atenolol SQR na concentração de 10 mg/mL, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos, transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de atenolol para balão volumétrico de 250 mL e adicionar 150 mL de álcool metílico. Aquecer a suspensão resultante a 60 °C por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Agitar mecanicamente por 15 minutos, resfriar e completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, 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 álcool metílico para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, da monografia de *Atenolol*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir 10 comprimidos para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 500 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 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 da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ATENOLOL E CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) e de clortalidona ($C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio *M* e álcool butílico (1:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de clortalidona para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 8 mL de álcool metílico. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 1 mg/mL de clortalidona SQR em álcool metílico.

Solução (3): preparar solução a 4 mg/mL de atenolol SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao atenolol e à clortalidona, obtidas com a *Solução (1)*, correspondem em posição, cor e intensidade àsquelas obtidas com a *Solução (2)* e com a *Solução (3)*.

B. Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico, obtendo solução de clortalidona com concentração de 0,025% (p/v). Adicionar mistura de água e acetonitrila (1:1) equivalente a 50% do volume do balão. Agitar mecanicamente por 20 minutos até desintegração total do comprimido e completar o volume com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento*, a partir do preparo da *Solução padrão*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra*, a *Solução padrão* e o *Diluyente* como descrito a seguir.

Diluyente: mistura de acetonitrila e ácido sulfúrico 1,8 M (1000:32).

Solução amostra: mistura de 10 mL do meio de dissolução após o teste e 3 mL do *Diluyente*.

Solução padrão: preparar solução de atenolol SQR em mistura de água e *Diluyente* (750:225), obtendo solução a 0,00085 L mg de atenolol e 0,00085 L' mg de clortalidona, por mililitro, onde L e L' são as quantidades declaradas, em miligramas, nos comprimidos, de atenolol e clortalidona, respectivamente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) e 70% (Q) da quantidade declarada de clortalidona ($C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$) se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; coluna de 250 nm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,7 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido sulfúrico 1,8 M (740:250:8) e 930 mg de octilsulfato de sódio por litro de mistura.

Solução amostra: pesar e pulverizar 10 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de clortalidona para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL da mistura de água e acetonitrila (1:1) e agitar mecanicamente por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,25 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de atenolol SQR e clortalidona SQR, pesadas com exatidão, em mistura de água e acetonitrila (3:1) para obter solução a 1 mg/mL e 0,25 mg/mL, respectivamente.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para atenolol e 1,0 para clortalidona. A resolução entre clortalidona e atenolol é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

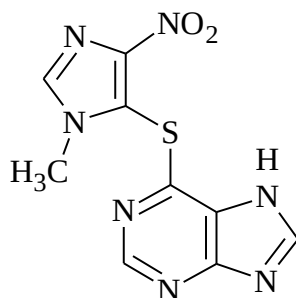
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de atenolol ($C_{14}H_{22}N_2O_3$) e clortalidona ($C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$) nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AZATIOPRINA*Azathioprinum* $C_9H_7N_7O_2S$; 277,26

azatioprina; 00984

6-[(1-Metil-4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)tio]-9*H*-purina

[446-86-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de $C_9H_7N_7O_2S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amarelo pálido.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e pouco solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,00075% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 *M*, há máximo de absorção em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de azatioprina SQR.

C. Aquecer 20 mg da amostra com 100 mL de água e filtrar. A 5 mL do filtrado, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 10 mg de zinco em pó e deixar em repouso por 5 minutos. Desenvolve-se coloração amarela. Filtrar. Adicionar 0,1 mL de nitrito de sódio SR e 0,1 g de ácido sulfâmico. Agitar até desaparecimento das bolhas. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado rosa.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e agitar por 15 minutos. Filtrar. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando vermelho de metila SI como indicador.

Limite de mercaptopurina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico e água (4:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 20 mg/mL em amônia SR.

Solução (2): solução de mercaptopurina a 0,2 mg/mL em amônia SR.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa, sob pressão reduzida a 105 °C, por cinco horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 25 mL de dimetilformamida. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV equivale a 27,726 mg de C₉H₇N₇O₂S.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g de azatioprina para balão volumétrico de 500 mL e acrescentar 300 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho-maria por 30 minutos. Resfriar e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Realizar diluição até concentração de 0,001% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir a absorvância das soluções em 280 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular o teor de C₉H₇N₇O₂S na amostra, a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Imunossupressor.

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 (5.2.17.1)*, utilizando celulose microcristalina, como suporte, e mistura de álcool butílico saturado com hidróxido de sódio 6 M, 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 quantidade de pó equivalente a 0,2 g de azatioprina para frasco pequeno e adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 6 M. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 20 mg/mL de azatioprina SQR em hidróxido de sódio 6 M.

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. 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 (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 280 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_9H_7N_7O_2S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com solução de azatioprina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_9H_7N_7O_2S$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,15 g de azatioprina, para balão volumétrico de 500 mL. Dissolver em 20 mL de dimetilsulfóxido e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Filtrar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,00075% (p/v). Preparar a solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 280 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_9H_7N_7O_2S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A (1\%, 1 \text{ cm}) = 628$, em 280 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 μm); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1 g de 1-heptanossulfonato de sódio em 700 mL de água, adicionar 300 mL de álcool metílico, e homogeneizar. Ajustar o pH da solução para 3,5 com ácido clorídrico M.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de azatioprina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 25 mL de álcool metílico e 1 mL de hidróxido de amônio no balão, e levar a banho de ultrassom durante dois minutos. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de azatioprina SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 15 mL de álcool metílico e 0,5 mL de hidróxido de amônio e deixar em banho de ultrassom durante dois minutos. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 μL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 800 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

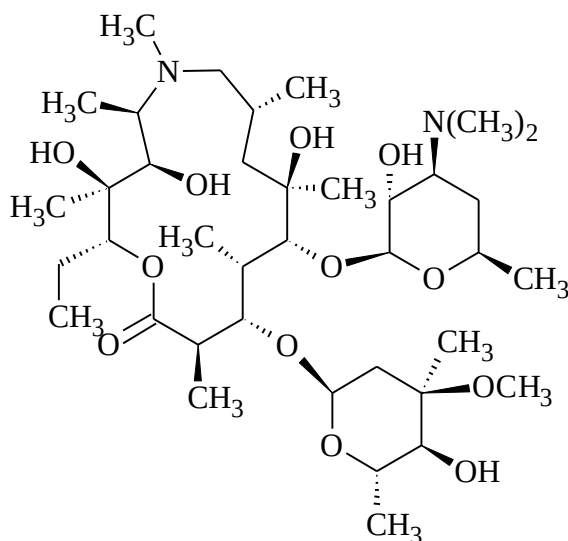
Procedimento: injetar, separadamente, 10 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_9H_7N_7O_2S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AZITROMICINA*Azithromycinum* $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$; 749,00

azitromicina; 00997

(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- α -*L*-ribo-hexopiranosil) oxi]-2-etil-3,4,10-tri-hidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilohexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona
[83905-01-5]

 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O$; 767,01

azitromicina monoidratada; 10657

(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- α -*L*-ribo-hexopiranosil) oxi]-2-etil-3,4,10-tri-hidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilohexopiranosil] oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona hidratada
[121470-24-4]

 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$; 785,03

azitromicina di-hidratada; 00998

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hexopiranosil) oxi]-2-etil-3,4,10-tri-hidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xilohexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona di-hidratada
[117772-70-0]

A potência é de, no mínimo, 945 μ g e, no máximo, 1030 μ g de azitromicina ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e álcool metílico. Muito pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Moderadamente solúvel em soluções ácidas.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -45 a -49, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em álcool etílico, a 20 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 9,0 a 11,0. Determinar em solução a 0,2% (p/v), em mistura de água e álcool metílico (1:1).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo 5,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. Umedecer a amostra com 2 mL de ácido nítrico e cinco gotas de ácido sulfúrico. No máximo 0,3%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste do micrométrico.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo, meio de cultura nº 3, para padronização do inóculo e meio de cultura nº 11, para camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 10 mL de álcool metílico. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com álcool metílico. Filtrar. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções a 0,1 µg/mL, 0,2 µg/mL e 0,4 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de azitromicina SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com álcool metílico. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, 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 nº 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente

preparadas. Calcular a potência da amostra, em μg de azitromicina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

AZITROMICINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de azitromicina ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$).

IDENTIFICAÇÃO

Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,25 g de azitromicina para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em álcool metílico 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 (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 5,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Azitromicina*. 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 25 mg de azitromicina para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com álcool metílico. Agitar por 15 minutos e filtrar. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Solução 2* (*Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0*), de modo a obter soluções nas concentrações entre 0,1 µg/mL e 0,4 µg/mL.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AZITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, da quantidade declarada de azitromicina ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$). Aзитromicina pó para suspensão oral é mistura de azitromicina com um ou mais agentes aromatizantes, tamponantes, adoçantes e suspensores.

IDENTIFICAÇÃO

Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de azitromicina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria, até obter o resíduo. Prosseguir conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Azitromicina*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

pH (5.2.19). 8,5 a 11,0. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Aplicado quando o pó é envasado em dose única. Cumpre o teste. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 1,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Azitromicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

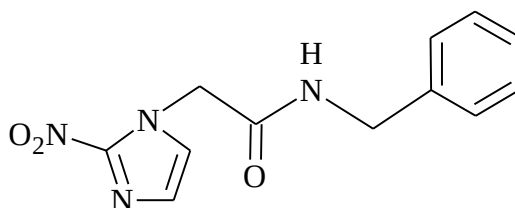
Solução amostra: reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto. Transferir volume da suspensão oral, recentemente homogeneizada e isenta de bolhas, contendo o equivalente a 0,2 g de azitromicina, para balão volumétrico de 20 mL com auxílio de 10 mL de álcool metílico. Agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Solução 2* (*Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0*). Diluir até as concentrações de 0,1 µg/mL, 0,2 µg/mL e 0,4 µg/mL, utilizando o *Solução 2* (*Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0*) como diluente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BENZNIDAZOL
Benznidazolium

$C_{12}H_{12}N_4O_3$; 260,25

benznidazol; 01153

2-Nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida

[22994-85-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{12}N_4O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, levemente amarelado e estável ao ar.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em dimetilsulfóxido, pouco solúvel em álcool metílico, muito pouco solúvel em álcool etílico, álcool isopropílico e glicerol. Muito pouco solúvel em hidróxido de sódio 0,1 *M* e ácido clorídrico 0,1 *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 188 °C a 190 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há 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. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e a mistura de clorofórmio, acetato de etila, álcool metílico e ácido acético glacial (40:40:15:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a da amostra a 25 mg/mL em acetona.

Solução (2): solução de benznidazol SQR a 25 mg/mL em acetona.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* em acetona para obter solução a 125 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Aquecer a 110 °C durante 10 minutos. Deixar esfriar 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 (3)* (0,5%).

Cloretos. Dissolver 30 mg da amostra em 3 mL de álcool metílico utilizando tubo de ensaio e adicionar 5 mL de ácido nítrico a 12% (v/v) e 5 mL de nitrato de prata SR. Não ocorre turvação.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,12 g da amostra para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de álcool metílico. Agitar, mecanicamente, até completa solubilização. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0012% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração e utilizando os mesmos solventes. Determinar as absorvâncias das soluções em 316 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de C₁₂H₁₂N₄O₃ na amostra, a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

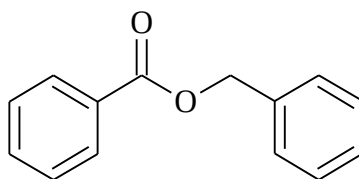
Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antichagásico.

BENZOATO DE BENZILA*Benzylis benzoas* $C_{14}H_{12}O_2$; 212,25

benzoato de benzila; 01155

Éster fenilmetílico do ácido benzoico

[120-51-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{14}H_{12}O_2$.**DESCRIÇÃO**

Características físico-químicas. Líquido oleoso, límpido e incolor de odor fracamente aromático. Pelo resfriamento, forma cristais incolores. Seu ponto de congelamento é cerca de 17 °C.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Miscível em álcool etílico, éter etílico, clorofórmio e óleos fixos. Praticamente insolúvel em glicerol.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,116 a 1,120.

Índice de refração (5.2.6): 1,568 a 1,570.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

B. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de hidróxido de potássio 0,5 M em álcool etílico, ferver durante 20 minutos e evaporar o álcool etílico em banho-maria. Resfriar e adicionar 20 mL de água. Extrair com duas 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 uma gota do resíduo com 5 mL de carbonato de sódio SR e 1 mL de permanganato de potássio SR. Produz-se odor de aldeído benzoico.

C. Adicionar 10 mL de ácido sulfúrico a 10% (p/v) à camada aquosa obtida no teste **B.** de Identificação. Forma-se precipitado branco, cristalino, de ácido benzoico. Lavar com água e dessecar em estufa, sob pressão reduzida a 70 °C, durante três a quatro horas. O ponto de fusão do precipitado é de, aproximadamente, 121 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de álcool etílico 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 álcool etílico e 5 mL de cloridrato de hidroxilamina a 3,5% (p/v). Homogeneizar e deixar em repouso durante 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 SV consumido na titulação da amostra deve ser, no máximo, 0,5 mL (0,05% de benzaldeído).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra, transferir para erlenmeyer e adicionar 50 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV. Adaptar ao frasco um condensador de refluxo e ferver durante uma hora. Resfriar e titular o excesso de hidróxido de potássio com ácido clorídrico 0,5 M SV, acrescentando duas gotas de fenolftaleína SI. Realizar o 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

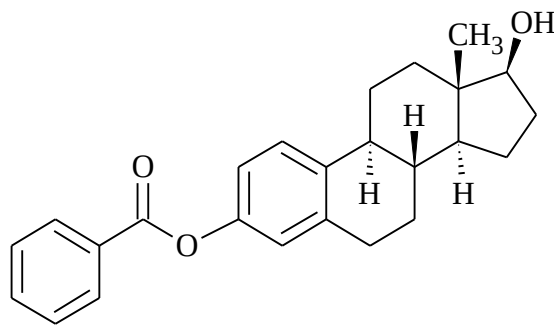
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Escabicida.

BENZOATO DE ESTRADIOL
Estradioli benzoas

$C_{25}H_{28}O_3$; 376,50

benzoato de estradiol; 03597

3-Benzoato de (17 β)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol

[50-50-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{25}H_{28}O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou branco amarelado e estável ao ar.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e em óleos vegetais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 191 °C a 196 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +57 a +63, em relação à substância dessecada. Determinar em solução da amostra a 1,0% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Dissolver 2 mg da amostra em 2 mL de ácido sulfúrico. A solução apresenta-se amarelo-esverdeada e com fluorescência azul. Adicionar 2 mL de água destilada, a coloração passa para alaranjada.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de água e acetonitrila (40:60).

Eluente B: acetonitrila.

Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 20	100	0	isocrática
20 - 21	100 → 10	0 → 90	gradiente linear
21 - 31	10	90	isocrática

Solução (1): pesar, com exatidão, 20 mg da amostra, dissolver em acetonitrila e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 5 mg de benzoato de estradiol para adequabilidade do sistema SQR (contendo as impurezas A (estradiol), B (benzoato de 17 β -hidroxi-4-metil-estra-1,3,5(10)-trieno-3-il), C (dibenzoato de estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -di-il), E (benzoato de 17 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno-3-il) e G (benzoato de estrona)) em acetonitrila e diluir para 2,5 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetonitrila.

Utilizar o cromatograma fornecido com o benzoato de estradiol para adequabilidade do sistema SQR e o cromatograma obtido com a *Solução (2)* para identificar os picos referentes às impurezas A, B, C, E e G. Os tempos de retenção relativos em relação ao benzoato de estradiol (tempo de retenção cerca de 19 minutos) são de cerca de 0,3 para a impureza A; cerca de 1,1 para a impureza E; cerca de 1,2 para a impureza B; cerca de 1,3 para a impureza G e de cerca de 1,5 para a impureza C.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Multiplicar as áreas sob os picos referentes às impurezas A e C pelos seguintes fatores de correção: impureza A – 3,3; impureza C – 0,7. Calcular a porcentagem de cada impureza encontrada. A área obtida para a impureza C não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,5 %). As áreas sob cada um dos picos referentes às impurezas B, E e G, não são maiores que 0,6 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,3 %). A área obtida para a impureza A não é maior que 0,4 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,2 %). Para outras impurezas, as áreas obtidas sob cada um dos picos não são maiores que 0,2 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* 0,10 %. A soma das áreas de todas as impurezas encontradas no cromatograma da *Solução (1)* não é maior que o dobro da área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* (1,0 %). Não considerar picos com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, durante três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em álcool etílico. Diluir para 250 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, diluir e completar o volume com álcool etílico. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 231 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{25}H_{28}O_3$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

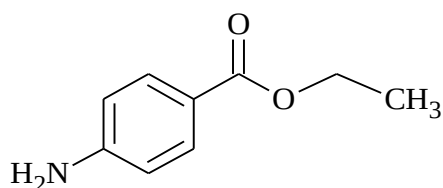
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Estrogênio.

BENZOCAÍNA*Benzocainum* $C_9H_{11}NO_2$; 165,19

benzocaína; 01159

Éster etílico do ácido 4-aminobenzoico

[94-09-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_9H_{11}NO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 88 °C a 92 °C. A faixa entre o início e o fim da fusão é, no máximo, 2 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro por três horas, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em clorofórmio, há máximo de absorção em 278 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de benzocaína SQR. As absorvidades respectivas, calculadas em relação à base dessecada e no comprimento de onda de absorvância máxima, em torno de 278 nm, diferem no máximo 3%.

C. Dissolver 20 mg da amostra com 10 mL de água em presença de algumas gotas de ácido clorídrico 3 M. Acrescentar cinco gotas de solução de nitrito de sódio SR e 2 mL de uma solução preparada dissolvendo 100 mg de 2-naftol em 5 mL de hidróxido de sódio M. Desenvolve-se precipitado vermelho-alaranjado.

D. A solução da amostra a 4% (p/v) em álcool etílico não satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação etílica a 5% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de álcool etílico previamente neutralizado com 0,05 mL de fenolftaleína SI. Adicionar 10 mL de água isenta de dióxido de carbono. A solução mantém-se incolor. No máximo 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M SV é gasto para promover a viragem do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio contendo 0,75% de álcool etílico anidro, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir 100,0 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 10 mL e diluir com álcool etílico anidro.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de benzocaína SQR em álcool etílico anidro de modo a obter uma solução a 0,10 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma e deixar a fase móvel percorrer três quartos do comprimento da placa. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, tem intensidade máxima igual àquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar sob pentóxido de fósforo por três horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 285 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo fenila (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Solução aquosa: mistura de 980 mL de água, 20 mL de ácido acético e 1 mL de trietilamina. Ajustar o pH para valores entre 2,95 e 3,00, se necessário. Homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Solução aquosa* e álcool metílico (40:60).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 24 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de benzocaína SQR em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,024 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico da benzocaína é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₉H₁₁NO₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

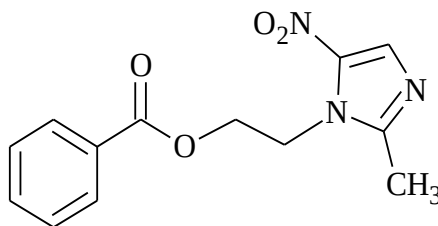
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico.

BENZOILMETRONIDAZOL
Metronidazoli benzoas

C₁₃H₁₃N₃O₄; 275,26

benzoilmetronidazol; 01166

1-Benzoato de 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-etanol

[13182-89-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C₁₃H₁₃N₃O₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou flocos, branco a branco-amarelado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 99 °C a 102 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver 2 g da amostra em 40 mL de mistura de dimetilformamida e água (1:1), previamente neutralizada com ácido clorídrico 0,02 M ou hidróxido de sódio 0,02 M, utilizando 0,2 mL de vermelho de metila SI como indicador. No máximo 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 a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo di-isobutil octadecilsilano (5 µm) com área superficial específica de 180 m²/g, tamanho de poro de 8 nm e carga de carbono de 10%; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 0,15% (p/v) em água e ajustar o pH para 3,2 com ácido fosfórico.

Eluente B: acetonitrila.

Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 5	80	20	isocrática
5 – 15	80 → 55	20 → 45	gradiente linear
15 – 40	55	45	isocrática

Diluyente: mistura de *Eluente A* e *Eluente B* (55:45).

Solução (1): pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g de amostra, transferir para balão volumétrico de 10 mL, dissolver e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Diluyente*. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (3): transferir, quantitativamente, cerca de 5,0 mg de impureza A (metronidazol), 5,0 mg de impureza B (2-metil-5-nitroimidazol) e 5,0 mg de impureza C (ácido benzoico) para balão volumétrico de 50 mL, dissolver e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 1 mL da solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (3)* e registrar o cromatograma. Os tempos de retenção relativos em relação ao benzoilmetronidazol (tempo de retenção cerca de 20 minutos) são cerca de 0,17 para a impureza B, 0,20 para a impureza A e 0,70 para a impureza C. A resolução entre a impureza A e a impureza B é de, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos referentes às impurezas A, B e C, obtidos com a *Solução (1)*, não são maiores que as áreas sob os respectivos picos obtidos com a *Solução (3)* (0,1% para cada impureza). Qualquer outra impureza registrada no cromatograma da *Solução (1)* não possui área maior que a área obtida sob o pico principal (benzoilmetronidazol) da *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico do solvente e sob o pico principal, não é maior que duas vezes a área sob o pico principal (benzoilmetronidazol), obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Não considerar picos com área inferior a 0,1 vezes àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,01%).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 80 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI até mudança de cor para 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; antiprotozoário.

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

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,5 a 6,5. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. 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 álcool etílico. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com álcool etílico, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em álcool etílico, 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 álcool etílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{13}N_3O_4$ na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico 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 álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Esfriar à temperatura ambiente, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de benzoilmetronidazol SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{13}N_3O_4$ na suspensão oral, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BICARBONATO DE POTÁSSIO

Kalii hydrogenocarbonas

KHCO_3 ; 100,11
bicarbonato de potássio; 01248
Sal de potássio do ácido carbônico (1:1)
[298-14-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de KHCO_3 , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, cristalino ou cristais incolores. Quando aquecida, a substância seca ou em solução converte-se gradualmente em carbonato de potássio.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. A solução adquire coloração rosa-pálida. Aquecer. O gás evapora e a coloração torna-se vermelha.

B. Satisfaz às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

C. Satisfaz às reações do íon bicarbonato (5.3.1.1).

D. A solução obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). No máximo 8,6. Determinar na preparação obtida em *Aspecto da preparação*.

Sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama* (5.2.13.1.1), utilizar o *Método I*. Utilizar espectrômetro provido de chama de ar-acetileno, com fonte emissora de luz a 589,6 nm. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): dissolver 1 g da amostra em água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): preparar solução de cloreto de sódio a 0,1% (p/v) em água. Preparar as soluções da curva analítica por diluição sequencial em água.

Adicionar à *Solução (1)* e à *Solução (2)* quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cério a 1% (p/v). No máximo 0,5% de sódio (5000 ppm).

Amônia (5.3.2.6). Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 2,4 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Determinar em 2,5 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, não havendo a necessidade de ajustar o pH. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 8 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em sílica-gel, por quatro horas. No máximo 0,3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 0,8 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 0,1 mL de alaranjado de metila SI. Titular com ácido clorídrico *M* SV até a coloração amarela começar a mudar para rosa-amarelada. Aquecer cuidadosamente e ferver por dois minutos. A solução torna-se amarela. Resfriar e titular até obter coloração rosa-amarelada. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV equivale a 100,100 mg de KHCO_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

BICARBONATO DE SÓDIO

Natrii hydrogenocarbonas

NaHCO₃; 84,01
bicarbonato de sódio; 01249
Sal de sódio do ácido carbônico (1:1)
[144-55-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de NaHCO₃.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, cristalino. Quando aquecido, seco ou em solução, converte-se, gradativamente, em carbonato de sódio.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Preparar solução de bicarbonato de sódio a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono. A 5 mL desta solução, adicionar 0,1 mL de solução de fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração rósea. Sob aquecimento ocorre liberação de gás e a coloração da solução muda para vermelho.

B. Satisfaz às reações dos íons carbonato e bicarbonato (5.3.1.1).

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação da amostra a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Amônia (5.3.2.6). Diluir 10 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação* para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para amônia*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. A 1,5 g da amostra adicionar ácido sulfúrico 3,5 M até cessar a efervescência. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Carbonatos. O pH (5.2.19) da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, recém-preparada, é, no máximo, 8,6.

Cálcio (5.3.2.7). 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).

Cloretos (5.3.2.1). A 7 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, adicionar 2 mL de ácido nítrico e diluir para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método III*. Dissolver 1,0 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra na mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 18 mL de água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Suspende 1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar ácido clorídrico até neutralizar. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 1,5 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono. Titular com ácido clorídrico *M* SV, utilizando 0,2 mL de alaranjado de metila SI como indicador. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV corresponde a 84,010 mg de NaHCO_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

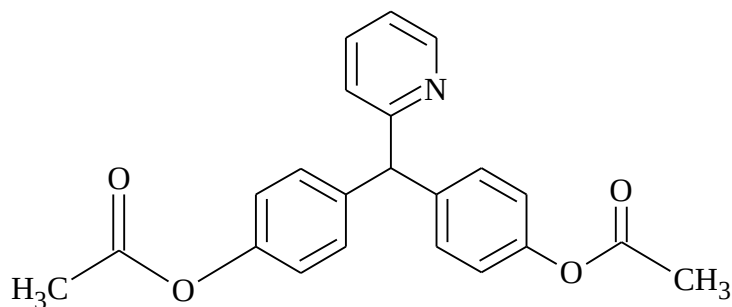
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

BISACODIL
Bisacodylum

$C_{22}H_{19}NO_4$; 361,40

bisacodil; 01287

1,1'-Diacetato de 4,4'-(2-piridinilmetileno)bis-fenol

[603-50-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{22}H_{19}NO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 131 °C a 135 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de bisacodil SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução da amostra a 0,001% (p/v) em hidróxido de potássio metanólico a 0,6% (p/v), há máximo em 248 nm e um ombro em 290 nm. A absorvância em 248 nm é de, aproximadamente, 0,632 a 0,672.

C. Nebulizar a placa cromatográfica obtida em *Substâncias relacionadas* com a mistura de solução de iodo 0,05 M e ácido sulfúrico M (50:50). A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, corresponde em posição, cor e intensidade àquele obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar 1,0 g da amostra com 20 mL de água isenta de dióxido de carbono. Aquecer até fervura, resfriar e filtrar. No máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é gasto para neutralizar o filtrado, utilizando vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M é gasto para neutralizar o filtrado, utilizando o mesmo indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de xileno e metil-etil-cetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

Solução (2): diluir 1,0 mL da *Solução (1)* para 10 mL com acetona.

Solução (3): dissolver 20 mg de bisacodil SQR em acetona e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 1,0 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

Solução (5): diluir 5,0 mL da *Solução (4)* para 10 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Se necessário aquecer a placa a 105 °C. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não deve ser mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (4)* (1,0%) e nenhuma outra mancha deve ser mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,250 g da amostra em 70 mL de ácido acético glacial, adicionar duas gotas de 1-naftolbenzeína SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 36,139 mg de C₂₂H₁₉NO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Catártico.

BISACODIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{22}H_{19}NO_4$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Extrair quantidade do pó equivalente a 50 mg de bisacodil com clorofórmio, filtrar, evaporar o filtrado até a secura e dissolver o resíduo com 10 mL de solução de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL da solução obtida, adicionar 50 µL de iodeto de potássio mercúrio SR. Um precipitado branco é formado.

C. A 2 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação*, adicionar ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração violeta.

D. Ferver 2 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação* com um pouco de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração amarela. Resfriar e adicionar hidróxido de sódio 5 M. Desenvolve-se coloração marrom-amarelada.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. Realizar a etapa ácida em ácido clorídrico 0,1 M por 120 minutos. A segunda etapa deve ser realizada com solução de bicarbonato de sódio a 1,5% (p/v) por 60 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar solução com concentração final de 0,5 mg/mL.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de xileno e metiletilcetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): agitar quantidade de pó equivalente a 20 mg de bisacodil com 2 mL de acetona por 10 minutos, centrifugar e utilizar o sobrenadante líquido.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, que não seja referente aos excipientes, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (3%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão acetato de sódio 0,074 M: pesar 10,06 g de acetato de sódio tri-hidratado, solubilizar e completar o volume para 1000 mL com água. Ajustar o pH para 7,4 com ácido acético a 2,5% (v/v).

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato de sódio 0,074 M* e acetonitrila (50:50).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de bisacodil para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 12 mL de água. Agitar mecanicamente por 15 minutos e submeter a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, por 15 minutos. Adicionar 50 mL de acetonitrila, agitar mecanicamente e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e centrifugar por 15 minutos. Filtrar o sobrenadante e utilizar o filtrado nas determinações.

Solução padrão: dissolver quantidade de bisacodil SQR, pesada com exatidão, em acetonitrila e diluir adequadamente, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₂H₁₉NO₄ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BISACODIL SUPOSITÓRIOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{22}H_{19}NO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Aplicar na placa cromatográfica 2 µL de cada uma das soluções e utilizar bisacodil SQR a 1% (p/v) em acetona, como *Solução (2)*. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)* corresponde àquela obtida com a *Solução (2)*.

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

C. Dissolver quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,15 g de bisacodil em 150 mL de éter de petróleo. Filtrar, lavar o resíduo com éter de petróleo até que esteja isento de material oleoso e secar a 100 °C. Dissolver o resíduo em quantidade mínima de clorofórmio, levemente aquecido e solubilizar em 10 mL de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL da solução obtida, adicionar 50 µL de iodeto de potássio mercúrio SR. Um precipitado branco é formado.

D. A 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação*, adicionar ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração violeta.

E. Ferver 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação* com um pouco de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração amarela. Resfriar e adicionar hidróxido de sódio 5 M. Desenvolve-se coloração marrom-amarelada.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de xileno e metiletilcetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): agitar quantidade de supositórios contendo o equivalente a 20 mg de bisacodil com 20 mL de éter de petróleo e filtrar. Lavar o resíduo com éter de petróleo até que esteja isento do material oleoso e dissolver em 2 mL de acetona.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (3%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,1 g de bisacodil em 80 mL de ácido acético glacial, previamente neutralizado com ácido perclórico 0,02 M SV, utilizando 1-naftolbenzeína SI para verificar a neutralização. Titular com ácido perclórico 0,02 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 7,228 mg de $C_{22}H_{19}NO_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Bisacodil comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,1 g de bisacodil para funil de separação de 500 mL e adicionar 150 mL de *n*-hexano. Agitar mecanicamente até que os supositórios estejam dissolvidos. Adicionar 50 mL de acetonitrila, agitar por 1 minuto e aguardar a separação das fases. Transferir a fase inferior para balão volumétrico de 200 mL. Extrair o conteúdo remanescente no funil de separação com duas porções de 50 mL de acetonitrila, reunir as camadas inferiores no balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com acetonitrila. Agitar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{19}NO_4$ nos supositórios a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

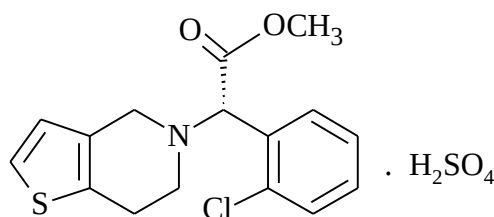
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BISSULFATO DE CLOPIDOGREL
Clopidogreli hydrogenosulfas



$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$; 419,89

bissulfato de clopidogrel; 02319

Acetato de metil (2S)-(2-clorofenil) [6,7-diidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-il], sulfato (1:1)
 [120202-66-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +54,0 a +58,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza enantiomérica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica gel OJ para separação quiral (10 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de heptano e álcool etílico anidro (85:15).

Solução amostra: dissolver 0,1 g da amostra em 25 mL de álcool etílico anidro e diluir para 50 mL com heptano.

Solução padrão: dissolver 10 mg de *clopidogrel para avaliação da adequabilidade do sistema SQR* (contendo as impurezas B e C) em 2,5 mL de álcool etílico anidro e diluir para 5 mL com heptano.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para a impureza C e de 0,7 para a impureza B. A resolução entre os picos das impurezas C e B é de, no mínimo, 2,0. A relação sinal-ruído é de, no mínimo, 20 para a impureza C.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, 1,25 vezes o tempo de retenção do clopidogrel. Calcular o teor da impureza C. No máximo 0,5%.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos octadecilsilano (5 µm), com base desativada, mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: mistura de acetonitrila e *Eluente A* (60:40).

Eluente A: mistura de pentanosulfonato de sódio monoidratado 0,96 g/L, com pH ajustado para 2,5 com ácido fosfórico, e álcool metílico (95:5).

Eluente B: mistura de acetonitrila e álcool metílico (95:5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 3	89,5	10,5	isocrática
3 - 48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5	gradiente linear
48 - 68	31,5	68,5	isocrática

Solução (1): dissolver 65 mg da amostra, pesada com exatidão, no *Diluyente*, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com auxílio do *Diluyente* e homogeneizar. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com auxílio do *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (3): dissolver 5 mg de *clopidogrel impureza A SQR* no *Diluyente*, diluir para 25 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de resolução: dissolver 32 mg de *clopidogrel para avaliação da adequabilidade do sistema SQR* (contendo as impurezas B e C) no *Diluyente*, adicionar 0,5 mL da *Solução (3)*, diluir para 5 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção relativo da impureza A é de, aproximadamente, 0,4 e da impureza B, de 1,1, em relação ao pico principal.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Solução (1)* e *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza relatada. No máximo duas vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para a impureza A (0,2%). No máximo três vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para a impureza B (0,3%). No máximo a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para outras impurezas (0,1%). No máximo cinco vezes a área sob o pico

principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* para impurezas totais (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 0,16 g da amostra em uma mistura de 10 mL de acetona, 10 mL de álcool metílico e 30 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Pode ocorrer a formação de precipitado durante a titulação. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,99 mg de $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo de luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor da agregação plaquetária.

BISSULFATO DE CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS

Comprimidos de bissulfato de clopidogrel contêm o equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida em *Procedimento para uniformidade de conteúdo*, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro obtido com a solução padrão.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em banho de ultrassom durante cinco 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 o mesmo solvente. Filtrar com filtro de 0,45 µm de porosidade. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão ácido clorídrico pH 2,0, 1000 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir em tampão ácido clorídrico pH 2,0, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 240 nm (**5.2.14**), utilizando tampão ácido clorídrico pH 2,0 para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bissulfato de clopidogrel SQR contendo o equivalente a 0,003% (p/v) de clopidogrel, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ se dissolve em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada à proteína ovomucoide, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,1 M e acetonitrila (75:25).

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de clopidogrel para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar cerca de 30 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico.

Solução padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg de clopidogrel e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em 5 mL de álcool metílico, com auxílio de banho de ultrassom, se necessário. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BORATO DE SÓDIO*Natrii boras*

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$; 201,22
borato de sódio; 00117
Óxido sódico de boro
[1330-43-4]

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; 381,37
borato de sódio decaidratado; 10051
Bórax
[1303-96-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 105,0% de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Solúvel em água, muito solúvel em água em ebulição, facilmente solúvel em glicerol, insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,2 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 5 mL com o mesmo solvente. Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 5 mL de glicerol a 85% (v/v). A coloração desaparece.

B. A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon borato (5.3.1.1).

C. A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 8 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 9,0 a 9,6. Determinar na preparação obtida em *Aspecto da preparação*.

Carbonato e bicarbonato. Em tubo de ensaio adicionar 5 mL de solução aquosa da amostra a 5% (p/v) e 1 mL de ácido clorídrico 3 M. Não ocorre efervescência.

Sulfatos (5.3.2.2). Utilizar 25 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. Preparar a solução padrão utilizando 3 mL da solução padrão de sulfato e 12 mL de água. No máximo 0,005% (50 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito no *Método I*. Preparar solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo* (1 ppm). No máximo 0,0025% (25 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Utilizar 12,5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Amônia (5.3.2.6). Diluir 3 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 14 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para amônia*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 2,5 mL da *Solução padrão de amônia (1 ppm)* e 7,5 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Utilizar 7,5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* 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).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar algumas gotas de vermelho de metila SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 19,069 mg de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

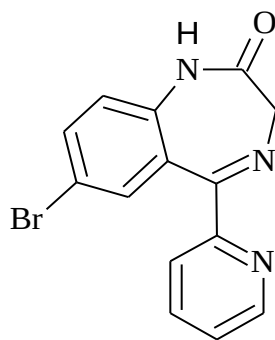
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antisséptico, detergente, adstringente para mucosas.

BROMAZEPAM***Bromazepamum***

$C_{14}H_{10}BrN_3O$; 316,15

bromazepam; 01366

7-Bromo-1,3-di-hidro-5-(2-piridinil)-2H-1,4-benzodiazepin- 2-ona
[1812-30-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{14}H_{10}BrN_3O$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado.

Solubilidade. Insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 237 °C a 238,5 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada até peso constante, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de bromazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução a 0,0005% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de bromazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de 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 álcool metílico e cloreto de metileno (1:9).

Solução (2): solução a 1 mg/mL de bromazepam SQR em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9).

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool etílico, 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 álcool metílico e cloreto de metileno (1:9).

Solução (2): diluir a *Solução (1)* em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9), de modo a obter solução da amostra a 20 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em corrente de ar por 20 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 80 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo 0,2%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g de amostra, dissolver em 20 mL de ácido acético glacial e adicionar 50 mL de anidrido acético. Titular com solução de ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,615 mg de C₁₄H₁₀BrN₃O.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Ansiolítico.

BROMAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{10}BrN_3O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (100:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 25 mg de bromazepam e adicionar 10 mL de álcool metílico. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução a 2,5 mg/mL de bromazepam SQR em álcool metílico.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. *Procedimento para uniformidade de conteúdo. Realizar o preparo das soluções ao abrigo da luz.* Pesar individualmente e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Adicionar 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado (com enzima), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar, resfriar a 20 °C e diluir, se necessário, em fluido gástrico simulado (sem enzima) até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm (**5.2.14**), utilizando fluido gástrico simulado (sem enzima) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}BrN_3O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bromazepam SQR na concentração de 0,00033% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{10}BrN_3O$ se dissolve em 20 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Nota: realizar o preparo das soluções ao abrigo da luz.

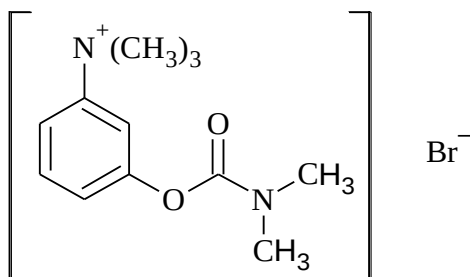
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, equivalente a 60 mg de bromazepam, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e deixar em banho de ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,0006% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}BrN_3O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BROMETO DE NEOSTIGMINA*Neostigmini bromidum* $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$; 303,20

brometo de neostigmina; 06287

Brometo de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]-*N,N,N*-trimetilbenzenamínio

[114-80-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco, ou cristais incolores. É higroscópico. Suas soluções são neutras ao papel de tornassol.

Solubilidade. Muito solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 171 °C a 176 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. A solução aquosa na proporção 1:50 satisfaz às reações do brometo (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Sulfato. Dissolver 0,25 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 1 mL de cloreto de bário. Não produz turbidez imediatamente.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar a amostra a 105 °C por três horas. No máximo 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,15%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,75 g da amostra em mistura de 70 mL de ácido acético glacial e 20 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar quatro gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até cor azul-esverdeada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 30,32 mg de $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Colinérgico.

BROMETO DE SÓDIO

Natrii bromidum

NaBr; 102,89
brometo de sódio; 01445
Brometo de sódio
[7647-15-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de NaBr, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou cristais incolores ou opacos, ligeiramente higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon brometo (5.3.1.1).

B. A solução a 10% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. 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 preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Não é necessário mais que 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou hidróxido de sódio 0,01 M para promover a viragem do indicador.

Brometos. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 1 mL de solução de amido SI, 0,1 mL de uma solução de iodeto de potássio 10% (p/v) e 0,25 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Proteger da luz por cinco minutos. Não deve ser desenvolvida coloração azul ou violeta.

Cloretos. Transferir 1 g da amostra para erlenmeyer e dissolver em 20 mL de ácido nítrico a 20% (p/v). Adicionar 5 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e aquecer em banho-maria até a solução ser completamente descolorida. Lavar as paredes do frasco com um pouco de água e aquecer em banho-maria por 15 minutos. Resfriar, diluir para 50 mL com água, adicionar 5 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 1 mL de ftalato de dibutila. Homogeneizar e titular com solução de tiocianato de amônio 0,1 M SV, utilizando 5 mL de solução de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. No máximo 1,7 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M SV são necessários para promover viragem do indicador (0,6%). Registrar o volume de nitrato de prata 0,1 M SV utilizado.

Iodetos. A 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,15 mL de cloreto férrico SR e 2 mL de clorofórmio. Agitar e observar as fases. A fase clorofórmica é incolor.

Sulfatos (5.3.2.2). Utilizar 15 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

Bário. A 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 5 mL de água destilada e 1 mL de ácido sulfúrico diluído SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e 6 mL de água.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Utilizar 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. Preparar uma solução referência utilizando *solução de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Diluir 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 10 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Magnésio e metais alcalinos terrosos (5.3.2.9). Utilizar 10 g de amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para magnésio e metais alcalinos terrosos*. O volume de edetato dissódico 0,01 M SV utilizado é de, no máximo, 5 mL. No máximo 0,02% (200 ppm), calculados como cálcio.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por três horas. No máximo 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Transferir, quantitativamente, 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 dessa solução, adicionar 50 mL de água, 5 mL de ácido nítrico 20% (p/v), 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV, 2 mL de ftalato de dibutila e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV, utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador, agitando vigorosamente, até a viragem do indicador. Corrigir o volume, subtraindo o volume de nitrato de prata 0,1 M SV gasto no teste para *Cloretos em Ensaios de pureza*. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 10,289 mg de NaBr.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

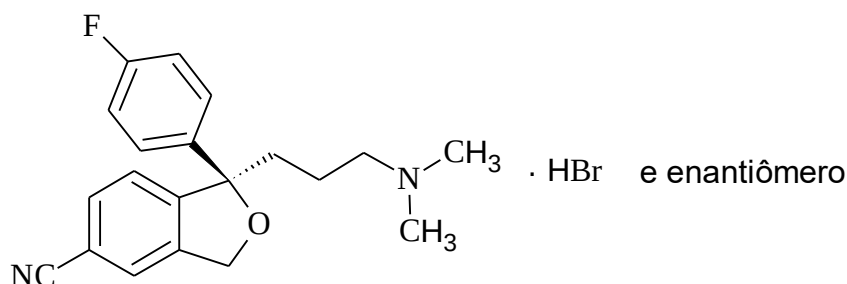
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Sedativo, hipnótico, anticonvulsivante.

BROMIDRATO DE CITALOPRAM*Citaloprami hydrobromidum*C₂₀H₂₁FN₂O.HBr; 405,30

bromidrato de citalopram; 02162

Bromidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)- 1,3-di-hidro-5-isobenzofurancarbonitrila (1:1)

[59729-32-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₂₀H₂₁FN₂O.HBr, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, solúvel em álcool metílico e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 182 °C a 189 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de bromidrato de citalopram SQR, preparado de maneira idêntica.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de água, álcool butílico e ácido acético (15:12:3), como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência e desprezar a camada orgânica. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

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

Solução (2): solução a 1 mg/mL de bromidrato de citalopram SQR em água.

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

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. Satisfaz às reações do íon brometo (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,25 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, o equivalente a 10 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 239 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), com pH ajustado para 6,6 com ácido fosfórico, e acetonitrila (55:45).

Solução amostra: transferir o equivalente a 10 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo-se solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: transferir o equivalente a 10 mg de bromidrato de citalopram SQR, pesado com exatidão, para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo-se solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

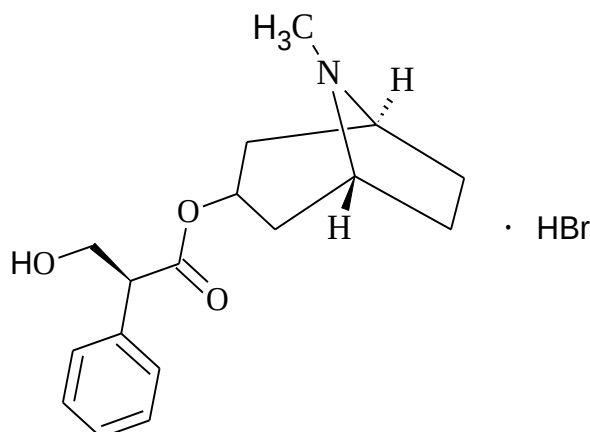
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

BROMIDRATO DE HIOSCIAMINA*Hyoscyamini hydrobromidum*C₁₇H₂₃NO₃.HBr; 370,29

bromidrato de hiosciamina; 04727

Bromidrato do éster (αS)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo [3.2.1] octa-3-ílico do ácido α-(hidroximetil) benzenoacético
[306-03-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de C₁₇H₂₃NO₃.HBr em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco. Deliquescente ao ar e sensível à luz.

Solubilidade. Muito solúvel em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Colocar 10 mg da amostra em cápsula de porcelana, adicionar cinco gotas de ácido nítrico e aquecer em banho-maria até completa evaporação. Ao resíduo, após resfriamento, adicionar algumas gotas de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M. É produzida coloração violeta.

B. A 1 mL de solução aquosa a 5% (p/v) da amostra, adicionar cloreto de ouro SR gota a gota, até a formação de precipitado. Adicionar pequena quantidade de ácido clorídrico diluído e aquecer até dissolução do precipitado. Após o resfriamento devem ser formadas pequenas lâminas lustrosas, castanho avermelhadas, que podem ser acompanhadas de agulhas, com a mesma coloração (distinção entre atropina e escopolamina).

C. A uma solução aquosa a 5% (p/v) da amostra, adicionar nitrato de prata SR. É formado um precipitado branco-amarelado, insolúvel em ácido nítrico.

ENSAIOS DE PUREZA

Outros alcaloides. Dissolver 250 mg da amostra em 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, diluir com água para 15 mL e separar em duas porções. A uma porção de 5 mL da solução adicionar algumas gotas de cloreto platínico SR; não deve formar precipitado imediatamente. À outra porção de 5 mL da

solução, adicionar 2 mL de amônia SR; a mistura poderá desenvolver leve opalescência, mas não deverá apresentar turvação, nem precipitação imediata.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 700 mg da amostra, pesados com exatidão, em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até o aparecimento de cor azul-esverdeada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de $C_{17}H_{23}NO_3.HBr$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

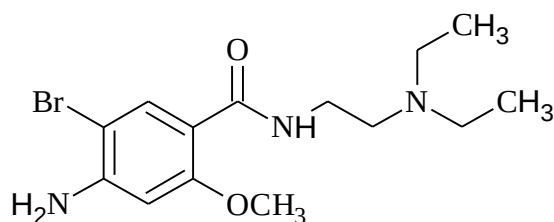
Em recipientes herméticos e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Anticolinérgico.

BROMOPRIDA*Bromopridum*C₁₄H₂₂BrN₃O₂; 344,25

bromoprida; 01471

4-Amino-5-bromo-N-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxibenzamida

[4093-35-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₄H₂₂BrN₃O₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco a branco marfim.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Moderadamente solúvel em acetonitrila. Pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 151 °C a 155 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 274 nm, idêntico ao observado no espectro de bromoprida SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M. A preparação obtida é límpida (5.2.25).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,003% (30 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,17 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 150 mL e dissolver em 80 mL de ácido acético glacial. Adicionar 2 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,425 mg de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em banho de ultrassom por 10 minutos, completando o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiemético.

BROMOPRIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximo de absorção em 274 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo: triturar cada comprimido até pó fino, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,001% (p/v) e prosseguir conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm **(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bromoprida SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ se dissolve em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a cerca de 10 mg de bromoprida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em banho de

ultrassom, por 10 minutos. Completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BROMOPRIDA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,8 a 3,7.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 310 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo fenil (5 mm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 7,0: dissolver 1,361 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, adicionar 2 mL de trietilamina, ajustar o pH para $7,0 \pm 0,05$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 7,0* e acetonitrila (60:40).

Diluyente: mistura de água e acetonitrila (3:2).

Solução amostra: transferir volume da amostra equivalente a 8 mg de bromoprida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar, obtendo-se solução a 80 µg/mL.

Solução padrão: Transferir 40 mg de bromoprida SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em acetonitrila e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo solução a 80 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 3500 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de bromoprida é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ na solução oral, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

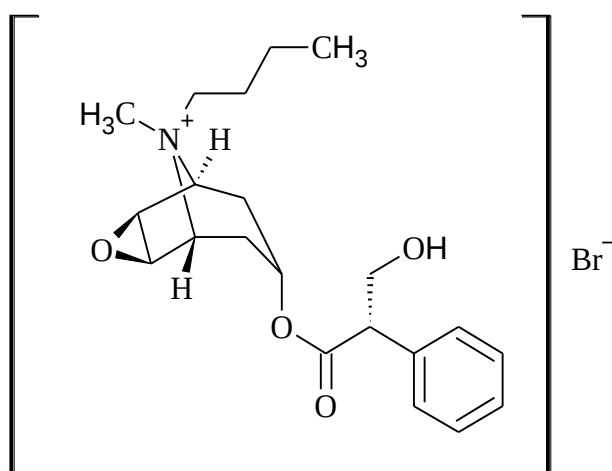
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA
Scopolamini butylbromidum



$C_{21}H_{30}BrNO_4$; 440,38

butilbrometo de escopolamina; 03517

Brometo de $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -9-butil-7-[(2S)-3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}] nonano
 [149-64-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{21}H_{30}BrNO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 139 °C a 141 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -18 a -20, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

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

C. Satisfaz às reações do íon brometo (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,5 a 6,5. Determinar em solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir:

Solução (1): pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL com auxílio da *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): pesar, com exatidão, cerca de 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (3): transferir 5 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução de resolução: a 10 mL da *Solução (2)*, adicionar 10 µL da *Solução (1)*.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre escopolamina e butilescopolamina é de, no mínimo, 5. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de escopolamina é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)*, *Solução (2)* e *Solução (3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à escopolamina eventualmente presente no cromatograma obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,1%). A área de qualquer outro pico secundário obtido com a *Solução (1)*, com exceção do pico correspondente à escopolamina, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Desconsiderar os picos referentes ao solvente e ao íon brometo, que aparecem no início do cromatograma.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 2,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciometricamente. Utilizar eletrodo indicador de prata e eletrodo de referência de prata-cloreto de prata. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV corresponde a 44,037 mg de C₂₁H₃₀BrNO₄.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: 2 g de laurilsulfato de sódio em mistura de ácido clorídrico 0,001 M e álcool metílico (370:680).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em ácido clorídrico 0,001 M para obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de butilbrometo de escopolamina SQR, pesada com exatidão, em ácido clorídrico 0,001 M, para obter solução a 0,4 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₂₁H₃₀BrNO₄ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiespasmódico.

BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS

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

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar até secar e ressuspender o resíduo com 5 mL de acetonitrila. Evaporar até secar a 50 °C, sob pressão reduzida, por 1 hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de butilbrometo de escopolamina SQR.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar até secar, ressuspender o resíduo com 50 mL de água e filtrar. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) do filtrado, na faixa de 230 nm a 350 nm, há máximos de absorção em 252 nm, 257 nm e 264 nm.

C. Utilizar 1 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação* dessa monografia e proceder conforme descrito no método **B.** de *Identificação* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL e adicionar 15 mL de ácido clorídrico 0,001 M. Agitar mecanicamente por 15 minutos para desintegrar o comprimido. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e centrifugar por 15 minutos. e Se necessário, filtrar o sobrenadante. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento*.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de escopolamina. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a cerca de 0,1 g de butilbrometo de escopolamina, pesado com exatidão, para balão volumétrico de 10 mL, adicionar volume de ácido clorídrico 0,001 M suficiente para dissolver o fármaco e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. banho de ultrassom Se necessário, filtrar o sobrenadante.

Solução (2): pesar, com exatidão, cerca de 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de resolução: transferir 10 µL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Solução (2)* e homogeneizar. .

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de escopolamina e butilescopolamina é de, no mínimo, 5. O desvio padrão relativo das áreas sob os picos registrados entre as replicatas é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à escopolamina, obtido com a *Solução (1)*, não deve ser maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido fórmico, água, álcool etílico e cloreto de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir, e permitir que a fase móvel migre em torno de 4 cm acima do ponto de aplicação na placa cromatográfica.

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a cerca de 20 mg de butilbrometo de escopolamina para balão volumétrico de 5 mL. Adicionar volume de ácido clorídrico 0,01 M suficiente para dissolver o fármaco e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Centrifugar por 15 minutos. Se necessário, filtrar o sobrenadante.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 400 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em estufa a 60 °C durante 15 minutos e nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Deixar a placa secar, nebulizar com nitrito de sódio a 5% (p/v) e examinar imediatamente. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* apresenta R_f de aproximadamente 0,45. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)*, com R_f menor que o da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (2)* (3%); e no máximo duas manchas são mais intensas do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%). Qualquer mancha secundária, com R_f maior que o da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (3)* (2%); e no máximo uma mancha é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 40 mg de butilbrometo de escopolamina para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 60 mL de ácido clorídrico 0,001 M, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e centrifugar por 15 minutos. Se necessário, filtrar o sobrenadante.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{30}BrNO_4$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{21}H_{30}BrNO_4$. Pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

IDENTIFICAÇÃO

A. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de butilbrometo de escopolamina. Evaporar até *secura* e ressuspender o resíduo com clorofórmio. Evaporar até *secura* e ressuspender o resíduo com 5 mL de acetonitrila. Evaporar até *secura*, a 50 °C, sob pressão reduzida, por 1 hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de butilbrometo de escopolamina SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da *Solução amostra* obtida em *Doseamento*, há máximos de absorção em 252 nm, 257 nm e 264 nm.

C. Utilizar 1 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação* dessa monografia e proceder conforme descrito no método **B.** de *Identificação* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,7 a 5,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de escopolamina. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): diluir, se necessário, volume de solução injetável em ácido clorídrico 0,001 M para preparar solução a 10 mg/mL.

Solução (2): pesar, com exatidão, 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de resolução: transferir 10 µL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Solução (2)* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de escopolamina e butilescopolamina é de, no mínimo, 5. O desvio padrão relativo das áreas sob os picos registrados entre as replicatas é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à escopolamina obtida com a *Solução (1)*, não deve ser maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido fórmico, água, álcool etílico e cloreto de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir e permitir que a fase móvel migre em torno de 4 cm acima do ponto de aplicação, na placa cromatográfica.

Solução (1): diluir, se necessário, volume de amostra para preparar solução a 20 mg/mL de butilbrometo de escopolamina em ácido clorídrico 0,01 M.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 400 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar com a 60 °C durante 15 minutos e nebulizar com iodeto de potássio e subnitrato de bismuto SR. Deixar a placa secar e nebulizar com nitrito de sódio a 5% (p/v) e examinar imediatamente. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* apresenta R_f de aproximadamente 0,45. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)*, com R_f menor que o da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (2)* (3%) e no máximo duas manchas são mais intensas do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%). Qualquer mancha secundária, com R_f maior que o da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (3)* (2%) e não mais do que uma mancha é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 555 UE/mg de butilbrometo de escopolamina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume de solução injetável equivalente a 40 mg de butilbrometo de escopolamina para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M e homogeneizar.

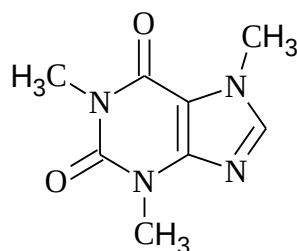
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₁H₃₀BrNO₄ na solução injetável, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CAFEÍNA
Coffeinum

$C_8H_{10}N_4O_2$; 194,19

cafeína; 01642

3,7-di-hidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6-diona
[58-08-2]

$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot xH_2O$;

cafeína hidratada; 11382

3,7-di-hidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6-diona, hidratada (1:1)
[75639-14-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_8H_{10}N_4O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou cristais aciculares brancos e brilhantes. Sublima facilmente sob a ação do calor. A forma hidratada é eflorescente ao ar.

| **Solubilidade.** Moderadamente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 235 °C a 239 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Dissolver cerca de 5 mg da amostra em 1 mL de ácido clorídrico em vidro de relógio ou cápsula de porcelana, adicionar 50 mg de clorato de potássio e evaporar em banho-maria até secura. Inverter o vidro de relógio sobre outro contendo uma pequena quantidade de hidróxido de amônio 6 M. O resíduo adquire uma coloração púrpura, que desaparece com a adição de hidróxido de sódio M.

C. A 2 mL de uma preparação aquosa saturada da amostra, adicionar 0,1 mL de iodo SR. A preparação apresenta-se límpida. Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico diluído. Forma-se precipitado castanho, que se dissolve após neutralização com solução diluída de hidróxido de sódio.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia, acetona, clorofórmio e álcool butílico (10:30:30:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,2 g da amostra em mistura de álcool metílico e clorofórmio (4:6) e completar o volume para balão volumétrico de 10 mL.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e clorofórmio (4:6).

Desenvolver o cromatograma no percurso de 15 cm. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Se aparecerem outras manchas, além da mancha principal, no cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhuma é mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

Outros alcaloides. A 5 mL de uma solução a 0,02% (p/v), adicionar gotas de iodeto de potássio mercúrio SR. Não deve precipitar.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método 1*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Misturar 2 g da amostra com 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 10 mL de água e aquecer até dissolução. Após o resfriamento, completar 50 mL e utilizar 25 mL dessa solução para o ensaio de metais pesados. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 115 °C até peso constante. No máximo 0,5% para a cafeína anidra. No máximo 8,5% para a cafeína hidratada.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,4 g da amostra, pesada com exatidão, com aquecimento, em 40 mL de anidrido acético. Esfriar e adicionar 80 mL de tolueno. 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 19,47 mg de C₈H₁₀N₄O₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Estimulante central.

CALAMINA

ZnO; 81,41
calamina; 01646
Calamina
[8011-96-9]

Calamina é óxido de zinco, com uma pequena proporção de óxido férrico (Fe_2O_3 , 159,69), que fornece, após ignição, no mínimo 98,0% e no máximo 100,5% de óxido de zinco (ZnO).

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amorfo, não palpável, róseo ou marrom avermelhado, dependendo da cor da variedade e da quantidade de óxido férrico presente, bem como do processo pelo qual é incorporado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Dissolve, com efervescência, em ácido clorídrico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1).

B. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M, aquecer à fervura, e filtrar. Há coloração avermelhada após a adição de tiocianato de amônio SR.

ENSAIOS DE PUREZA

Cálcio. Fazer a digestão de 1 g da amostra em 25 mL de ácido clorídrico 3 M por 30 minutos. Filtrar, para remover o óxido férrico insolúvel, adicionar hidróxido de sódio 6 M ao filtrado, até que o primeiro precipitado que se forma seja redissolvido, e em seguida adicionar mais 5 mL de hidróxido de sódio 6 M. A 10 mL dessa solução adicionar 2 mL de oxalato de amônio a 3,5% (p/v). No máximo uma leve turbidez é produzida.

Cálcio ou Magnésio. A outra porção de 10 mL da solução preparada para o teste de *Cálcio*, adicionar 2 mL de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado a 12% (p/v). No máximo uma leve turbidez é produzida.

Chumbo. Para 1 g da amostra, adicionar 15 mL de água, agitar, adicionar então 3 mL de ácido acético glacial e aquecer em banho-maria até dissolver. Filtrar e adicionar cinco gotas de cromato de potássio SR. Nenhuma turvação é observada.

Substâncias insolúveis em ácido. Pesar 2 g e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 3 M. Se um resíduo insolúvel remanescer, coletar em um filtro tarado, lavar com água e secar a 105 °C por 1 hora, esfriar e pesar. O peso do resíduo não excede 40 mg (2,0%).

Substâncias alcalinas. Fazer a digestão de 1 g com 20 mL de água em banho-maria por 15 minutos, filtrar, adicionar duas gotas de fenoftaleína SI. Se uma cor vermelha é produzida, no máximo 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M é requerido para removê-la.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método 1*. Utilizar solução de ácido sulfúrico 3,5 *M* e solução de cloreto estanoso a 40% (p/v) em ácido clorídrico. O limite é de 0,0008% (8 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Pesar cerca de 2 g da amostra, calcinar a 500 °C até peso constante. No máximo 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Calcinar, quantitativamente, cerca de 1,5 g de calamina. A esta amostra, recentemente calcinada, fazer a digestão com 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 *M* SV, aplicando calor suave, até não ocorrer mais solubilização. Filtrar a mistura e lavar o resíduo no filtro, com água quente, até que a última lavagem seja neutra ao papel de tornassol. Ao filtrado combinado com as lavagens, adicionar 2,5 g de cloreto de amônio, esfriar, adicionar alaranjado de metila SI e titular com hidróxido de sódio *M* SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 *M* SV equivale a 40,69 mg de óxido de zinco.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

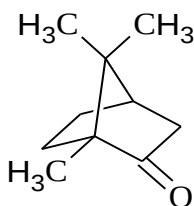
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adstringente; antipruriginoso.

CÂNFORA
Camphora

C₁₀H₁₆O; 152,23

cânfora; 01677

1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona
[76-22-2]

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais, brancos ou incolores, massas cristalinas ou grânulos. Volatiliza-se lentamente à temperatura ambiente.

Solubilidade. Pouco solúvel em água; muito solúvel em álcool etílico; facilmente solúvel em óleos fixos e voláteis.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 174 °C a 179 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +41 a +43 para a cânfora natural. Cânfora sintética é a forma racêmica, opticamente inativa. Determinar em solução a 10% (p/v) em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em álcool etílico, há máximo de absorção em (289 ± 1) nm.

C. À cânfora pulverizada (obtida por tratamento com pequena quantidade de álcool etílico), juntar uma gota de vanilina 1,0% (p/v) e uma gota de ácido sulfúrico; aparecerá uma cor amarela, que passa gradativamente a roxo, violeta e azul. Esta prova é positiva somente para a cânfora natural.

D. Aquecendo-se o pó da cânfora em recipiente coberto com vidro de relógio, obtém-se sublimado composto por cristais periformes isotrópicos reunidos em conjuntos radicais.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 10% (p/v) em hexano é límpida (5.2.25).

Resíduo por evaporação. Aquecer, em banho-maria, 2,0 g da amostra em cápsula tarada, até completa sublimação. Secar o resíduo a 120 °C durante três horas, esfriar e pesar. O peso do resíduo não deve exceder a 0,05%.

Halogênios. Misturar 0,1 g de cânfora finamente dividida com 0,2 g de peróxido de sódio, em um cadinho de porcelana seco. Aquecer lentamente até a completa incineração. Dissolver o resíduo em 25 mL de água morna, acidificar com ácido nítrico, filtrar a solução e transferir para um tubo de comparação. Lavar o cadinho e o filtro com 10 mL de água quente (duas vezes) e filtrar, adicionando as águas de lavagem à solução filtrada. Ao filtrado, adicionar 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M, diluir com água para 50 mL e homogeneizar. A turbidez não deve exceder aquela produzida em ensaio branco, com as mesmas quantidades dos mesmos reagentes e 0,05 mL de ácido clorídrico 0,02 M (0,035%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

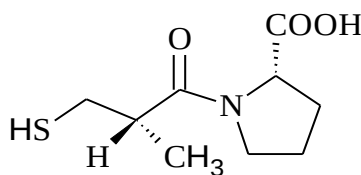
Em recipientes herméticos. Evitar calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente. O rótulo deve indicar a procedência, se natural ou sintética.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antipruriginoso tópico.

CAPTOPRIL
Captoprilum

$C_9H_{15}NO_3S$; 217,29

captopril; 01699

1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina
[62571-86-2]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,0% de $C_9H_{15}NO_3S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 105 °C a 108 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): –156 a –161, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,0 a 2,6. Determinar em solução a 2% (p/v) da amostra em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as *Soluções teste* como descrito a seguir.

Solução (1): transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com *Fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

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 por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do captopril e medir as áreas sob os picos. O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresenta três picos e a resolução entre os dois picos de maior tempo de retenção for de, no mínimo, 2,0. Os três picos correspondem, respectivamente, ao excesso de iodo, ao captopril e ao dissulfeto de captopril formado. A área de qualquer pico secundário obtido no cromatograma com a *Solução (1)* é de, no máximo, a metade da área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (1,0%). A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal, é de, no máximo, a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (2,0%). Não considerar picos referentes ao solvente ou com área inferior a 10% da área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,2%).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,15 g de amostra para erlenmeyer de 125 mL e dissolver em 50 mL de água. Titular com iodo 0,05 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando 1 mL de amido SI. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de C₉H₁₅NO₃S.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) e álcool metílico (45:55).

Nota: proteger as soluções descritas a seguir, da exposição ao ar e utilizá-las dentro de, no máximo, 8 horas.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de captopril SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Injetar 20 µL da *Solução (3)* obtida em *Substâncias Relacionadas*. O teste somente é válido se o cromatograma obtido apresentar três picos e a resolução entre os dois picos de maior tempo de retenção for de, no mínimo, 2,0. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₉H₁₅NO₃S na amostra, a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

CAPTOPRIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_9H_{15}NO_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno, ácido acético glacial e álcool metílico (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 álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução de captopril SQR a 4 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com difenilcarbazona mercúrica SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de capacidade adequada, contendo 5 mL de água, e aguardar a desintegração total do comprimido. Adicionar volume de mistura de álcool etílico e água (1:1), correspondente à metade da capacidade do balão. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 212 nm **(5.2.14)**, utilizando mistura de álcool etílico e água (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_9H_{15}NO_3S$ em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 212 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_9H_{15}NO_3S$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de captopril SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_9H_{15}NO_3S$ se dissolve em 20 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de dissulfeto de captopril. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução teste* e da *Solução amostra*. A área sob o pico relativo ao dissulfeto de captopril, obtido na *Solução amostra*, não deve ser superior à área sob o pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido na *Solução teste*. No máximo 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 0,15 g de captopril, transferir para erlenmeyer de 125 mL e adicionar 50 mL de água. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Prosseguir conforme descrito no método A. de *Doseamento* da monografia de *captopril*, a partir de “Titular com iodo 0,05 M SV...”.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) e álcool metílico (45:55).

Solução de dissulfeto de captopril: preparar solução a 1 mg/mL de dissulfeto de captopril SQR em *Fase móvel*.

Solução teste: transferir 3 mL da *Solução de dissulfeto de captopril* para balão de 100 mL, completar com *Fase móvel* e homogeneizar.

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 banho de ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir 0,1 g de captopril SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 3 mL da *Solução de dissulfeto de captopril* e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,5 para o captopril e de 1,0 para o dissulfeto de captopril. A resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captopril deve ser de, no mínimo, 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_9H_{15}NO_3S$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

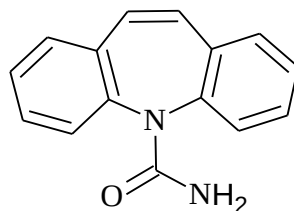
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CARBAMAZEPINA

Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$; 236,27
carbamazepina; 01710
5*H*-Dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida
[298-46-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{12}N_2O$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou branco amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 189 °C a 193 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Pesar 2,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 20 mL de água. Agitar, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar. A uma alíquota de 20 mL adicionar uma gota de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 *M*. Realizar em paralelo uma prova em branco. No máximo 1 mL é requerido para cada 1 g de amostra. À outra alíquota de 20 mL, adicionar uma gota de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 *M*. Realizar em paralelo uma prova em branco. No máximo 1 mL é requerido para cada 1 g de amostra.

Substâncias relacionadas.

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno e álcool metílico (70:30), como fase móvel. Aplicar,

separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, em mistura de clorofórmio e álcool etílico (1:1), descritas a seguir.

Solução (1): solução a 50 mg/mL da amostra.

Solução (2): solução a 0,05 mg/mL da amostra.

Solução (3): solução a 50 mg/mL de carbamazepina SQR.

Solução (4): solução a 0,05 mg/mL de iminodibenzila.

Solução (5): solução a 0,05 mg/mL de carbamazepina substância relacionada B SQR (iminoestilbeno).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Nebulizar com dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico *M*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com as *Soluções (4) e (5)* (0,1%). Aquecer a 140 °C por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com valor de *R_f* menor que a mancha principal, não é mais intensa que a obtida com a *Solução (2)* (0,1%).

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as seguintes soluções.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 100 mg de amostra. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver e completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 25 mL dessa solução para um balão volumétrico de 50 mL, completar com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de carbamazepina SQR, carbamazepina substância relacionada A SQR (10,11-di-hidrocarbamazepina) e carbamazepina substância relacionada B SQR (iminoestilbeno) em álcool metílico, para obter concentração de 0,02 mg/mL de cada substância. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo-se solução a 1 µg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de carbamazepina SQR e carbamazepina substância relacionada A SQR (10,11-di-hidrocarbamazepina) em álcool metílico, de modo a obter solução a 100 µg/mL e 500 µg/mL, respectivamente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de carbamazepina substância relacionada A e carbamazepina é de, no mínimo, 1,70. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade em mg de qualquer impureza encontrada na *Solução amostra*, a partir das respostas obtidas. No máximo 0,2% de impurezas individuais e 0,5% de impurezas totais.

Cloretos (5.3.2.1). adicionar 20 mL de água a 0,5 g da amostra e deixar ferver por 10 minutos. Esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de comparação. No máximo 0,014% (140 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Aquecer, à ebulição, 1 g da amostra em 20 mL de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de comparação. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 100 °C a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

Difração de raios X (5.2.31). O padrão de difração de raios X da amostra, sem tratamento prévio, apresenta máximos de difração somente nos mesmos ângulos daqueles observados no espectro de difração da carbamazepina SQR, preparada de maneira idêntica.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir sucessivamente, em álcool metílico, 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 álcool metílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{15}H_{12}N_2O$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm, em álcool metílico.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: álcool metílico e água (70:30).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em álcool metílico para obter solução a 2 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com fase móvel e homogeneizar, obtendo-se solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade de carbamazepina SQR, pesada com exatidão, em álcool metílico para obter solução a 1 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com fase móvel e homogeneizar, obtendo-se solução a 0,2 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{15}H_{12}N_2O$ na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 0,2 g de carbamazepina com 15 mL de acetona. Filtrar. Lavar com duas porções de 5 mL de acetona quente. Evaporar o filtrado até cerca de 5 mL e resfriar em banho de gelo até cristalização. Filtrar os cristais e lavar o filtro com 3 mL de acetona fria. Dessecar em estufa a 70 °C, sob pressão reduzida, $^{\circ}C_{por}$ 30 minutos. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, cinco minutos.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 1% (p/v) em água; 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos, com tempos de coleta em 15 e 60 minutos.

Procedimento: retirar alíquotas do meio de dissolução nos tempos determinados e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{12}N_2O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de carbamazepina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada em laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), com adição prévia de álcool metílico para garantir a solubilização. A concentração de álcool metílico na solução padrão não pode exceder a 1% (v/v).

Tolerância: no mínimo 45% se dissolve em 15 minutos; no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$ se dissolve em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente. Preparar solução padrão, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular quantidade de $C_{15}H_{12}N_2O$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando $A (1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm, em álcool metílico.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Carbamazepina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo-se solução a 0,2 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{12}N_2O$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e para a *Solução amostra*.

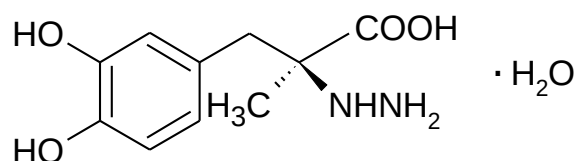
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CARBIDOPA
Carbidopum



$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$; 244,25

carbidopa monoidratada; 11134

Ácido (2S)-3-(3,4-di-hidroxifenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoico monoidratado
[38821-49-7]

$C_{10}H_{14}N_2O_4$; 226,23

carbidopa; 01731

Ácido (2S)-3-(3,4-di-hidroxifenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoico
[28860-95-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó branco ou branco-amarelado. Ponto de fusão (5.2.2): em torno de 197 °C, com decomposição.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e muito pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -21 a -23,5, em relação à amostra monoidratada. Preparar solução da amostra a 10 mg/mL, em solução de cloreto de alumínio a 70% (p/v) (utilizar a forma hexaidratada do sal de alumínio) previamente filtrada e com pH ajustado para 1,5 utilizando hidróxido de sódio 0,25 M.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbidopa SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 240 nm a 300 nm, de uma solução de carbidopa a 40 µg/mL, em mistura de ácido clorídrico e álcool metílico (9:100), há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbidopa SQR, 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*.

ENSAIOS DE PUREZA

Impurezas orgânicas. Limite de metildopa e carbidopa composto relacionado A. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução de impurezas padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de metildopa SQR e carbidopa substância relacionada A SQR em *Fase móvel*, de modo a obter solução com concentração de 2,5 µg/mL de cada uma dessas impurezas.

Os tempos de retenção relativos da metildopa, carbidopa e carbidopa substância relacionada A são de cerca de 0,8, 1,0 e 1,8, respectivamente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução de impurezas padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de metildopa e de carbidopa substância relacionada A segundo a expressão:

$$\text{Porcentagem de impureza} = \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times 100$$

em que

r_U = área sob o pico da metildopa ou carbidopa substância relacionada A da *Solução amostra*;

r_S = área sob o pico da metildopa ou carbidopa substância relacionada A da *Solução de impurezas padrão*;

C_S = concentração de metildopa SQR ou carbidopa substância relacionada A SQR na *Solução de impurezas padrão* (µg/mL);

C_U = concentração da *Solução amostra* (µg/mL).

A amostra deve apresentar, no máximo, 0,5% de metildopa e, no máximo, 0,5% de carbidopa substância relacionada A.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 100 °C, sob pressão reduzida de, no máximo, 5 mmHg, até peso constante. Esfriar e pesar. Perde de 6,9% a 7,9% do seu peso.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool etílico e fosfato de sódio monobásico 0,05 M com pH ajustado para 2,7 com ácido fosfórico (5:95).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel* para obter solução com concentração de 0,5 mg/mL de carbidopa.

Solução padrão: dissolver quantidade de carbidopa SQR, pesada com exatidão, na *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Utilizar aquecimento suave e banho de ultrassom, se necessário, para dissolver.

Solução de adequabilidade do sistema: preparar solução a 0,1 mg/mL de carbidopa SQR e 0,1 mg/mL de metildopa SQR utilizando *Fase móvel* como diluente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de adequabilidade do sistema* e da *Solução padrão*. A resolução entre metildopa e carbidopa deve ser de, no mínimo, 0,9 nos cromatogramas obtidos com a *Solução de adequabilidade do sistema*. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de carbidopa, obtidas com a *Solução padrão*, deve ser de, no máximo, 1,5%.

Nota: o tempo de retenção relativo da metildopa e carbidopa é cerca de 0,8 e 1,0, respectivamente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente dopaminérgico.

CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO***Bismuthi subcarbonas***

(BiO)₂CO₃; 509,97
carbonato básico de bismuto; 01747
Óxido de carbonato de bismuto
[5892-10-4]

Contém, no mínimo, 97,6% e, no máximo, 100,7% de (BiO)₂CO₃, em relação à substância dessecada, equivalente a, no mínimo, 80,0% e, no máximo, 82,5% de bismuto.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e álcool etílico. Dissolve-se, com efervescência, em ácidos minerais diluídos e ácido acético glacial.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon bismuto (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Agitar 5 g da amostra com 10 mL de água. Adicionar 20 mL de ácido nítrico e aquecer até dissolução. Resfriar e diluir para 100 mL com água. A preparação obtida é incolor (5.2.12) e menos opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25).

Cobre. A 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 2 mL de amônia, diluir para 50 mL com água e filtrar. A 10 mL do filtrado, adicionar 1 mL de solução de dietilditiocarbamato de sódio a 0,1% (p/v). A coloração da preparação não é mais intensa que a de uma solução referência preparada em paralelo, nas mesmas condições, utilizando mistura de 0,25 mL de *Solução padrão de cobre* (10 ppm Cu) e água suficiente para 10 mL, no lugar do filtrado. No máximo 0,005% (50 ppm).

Metais alcalinos e alcalinos terrosos. A 1 g da amostra adicionar 10 mL de água e 10 mL de ácido acético SR. Aquecer à ebulição por dois 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 na 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 é de, no máximo, 10 mg (1,0%).

Nitratos. Transferir 0,25 g da amostra para erlenmeyer de 125 mL, adicionar 20 mL de água destilada, 0,05 mL de índigo carmim SV e, cuidadosamente, 30 mL de ácido sulfúrico. Titular imediatamente com índigo carmim SV, até viragem para coloração azul estável. O volume de índigo carmim SV gasto é de, no máximo, o volume equivalente a 1 mg de NO₃ (0,4%).

Prata. A 2 g da amostra adicionar 1 mL de água e 4 mL de ácido nítrico. Aquecer, cuidadosamente, até dissolução, resfriar e diluir para 11 mL com água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico M, homogeneizar e deixar em repouso por cinco minutos ao abrigo da luz. Qualquer opalescência desenvolvida não é mais intensa do que a de um padrão, preparado pela mistura de 10 mL de solução

padrão de prata (5 ppm Ag), 1 mL de ácido nítrico e 2 mL de ácido clorídrico *M*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Transferir 0,6 g da amostra para balão de destilação. Adicionar 5 mL de água, 7 mL de ácido sulfúrico e resfriar. Adicionar 5 g de mistura redutora e 10 mL de ácido clorídrico. Aquecer, gradualmente, até ebulição, durante 15 a 30 minutos, e continuar aquecendo, de modo que a destilação prossiga regularmente até o volume do balão se reduzir à metade ou até que o condensador se encha de vapor por cinco minutos. A destilação deve ser interrompida antes da formação de vapores de trióxido de enxofre. Coletar o destilado em um tubo contendo 15 mL de água resfriada em banho de gelo. Lavar o condensador com água e diluir o destilado a 25 mL com mesmo solvente e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. Preparar a solução referência utilizando uma mistura de 3 mL de *Solução padrão de arsênio (1 ppm As)* e 22 mL de água. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Chumbo. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Dissolver 12,5 g da amostra em 75 mL de uma mistura de volumes iguais de água e ácido nítrico isento de chumbo. Aquecer à ebulição por um minuto, resfriar e diluir para 100 mL com água. Para o preparo das soluções de referência de chumbo, utilizar quantidades apropriadas de solução padrão de chumbo e de ácido nítrico a 37% (v/v) isento de chumbo. Medir as absorvâncias das soluções em 283,3 nm, utilizando lâmpada de cátodo-odo como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,002% (20 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 0,7 g da amostra, dissolvida com 8 mL de ácido nítrico. Transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar com água e homogeneizar. No máximo 0,05% (500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 2 mL de ácido nítrico e diluir para 100 mL com água. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Bismuto*. Cada mL de edetato dissódico 0,05 *M* SV equivale a 12,749 mg de (BiO)₂CO₃, correspondendo a 10,449 mg de bismuto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

CARBONATO DE CÁLCIO

Calcii carbonas

CaCO₃; 100,09
carbonato de cálcio; 01748
Sal de cálcio do ácido carbônico (1:1)
[471-34-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de CaCO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, microcristalino, branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Pouco solúvel em água, quando na presença de sais amoniacais ou de dióxido de carbono. Praticamente insolúvel em álcool etílico. Dissolve com efervescência em ácido acético *M*, ácido clorídrico 3 *M* e ácido nítrico 2 *M*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Introduzir, em tubo de ensaio, cerca de 0,1 g da amostra e suspender com 2 mL de água. Em seguida, adicionar 3 mL de ácido acético 2 *M*, fechar o tubo imediatamente com uma rolha previamente conectada a um tubo de vidro em “U”. A mistura efervesce. Na outra extremidade do tubo em “U”, conectar um segundo tubo de ensaio, contendo hidróxido de bário 0,1 *M*. Aquecer brandamente o tubo que contém a amostra. Forma-se, no segundo tubo, um precipitado que se dissolve em ácido clorídrico 6 *M*.

B. Satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias insolúveis em ácido. Pesar 5 g de amostra e gotejar ácido clorídrico, com agitação, até cessar a efervescência. Em seguida, transferir para balão de 200 mL e completar o volume com água. Filtrar em papel de filtro adequado. Lavar o resíduo até que a última lavagem não apresente reação para cloreto (5.3.1.1). Incinerar e resfriar em dessecador. O peso do resíduo é de, no máximo, 10 mg (0,2%).

Magnésio e metais alcalinos. Misturar 1 g da amostra com 35 mL de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 3 mL de ácido clorídrico e ebulir a solução por um minuto. Rapidamente, adicionar 40 mL de ácido oxálico SR. Agitar vigorosamente até ocorrer precipitação. Aquecer, adicionar imediatamente duas gotas de vermelho de metila SI e acrescentar hidróxido de amônio 6 *M* até a mistura ficar alcalina. Resfriar à temperatura ambiente e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e deixar em repouso por quatro horas. Filtrar em papel de filtro adequado. Colocar 50 mL do filtrado em uma cápsula de porcelana, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e reduzir o volume em banho-maria até pequeno volume. Aquecer em chapa elétrica até decomposição e volatilização dos sais de amônio. Incinerar o resíduo a 600 °C, até peso constante. O peso do resíduo é de, no máximo, 5 mg (1%).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar *Método I*. Dissolver 1 g da amostra em 80 mL de ácido acético diluído. Após cessar a efervescência, ferver por dois minutos, arrefecer e completar o volume para 100 mL com ácido acético diluído. Filtrar, se necessário, em filtro de vidro sinterizado. No máximo 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar 1 g da amostra, adicionar 10 mL de água destilada e, cuidadosamente, adicionar 10 mL de ácido nítrico 2 M, agitando até a dissolução. No máximo 0,035% (350 ppm).

Bário. Pesar, com exatidão, cerca de 2,5 g da amostra, transferir quantitativamente para béquer de forma alta, adicionar ácido clorídrico 3 M até cessar a efervescência e aquecer até ebulição, para eliminar o gás carbônico dissolvido. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Transferir, para tubo de ensaio, 5 mL da solução da amostra e adicionar 5 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos, a preparação não é mais opalescente que 5 mL da solução da amostra com 5 mL de água.

Ferro. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1), Método I*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e transferir para um béquer de forma alta. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 3 M e aquecer até a ebulição para eliminar o gás carbônico. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Sulfato (5.3.2.2). Utilizar 5 mL da solução da amostra obtida no teste de bário. No máximo 0,25% (2500 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. Utilizar 10 mL da solução da amostra obtida no teste de bário. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação. (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 200 °C, por quatro horas. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra, previamente dessecada, e transferir para um erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 50 mL de água e 2 mL de ácido clorídrico diluído, cobrir com vidro de relógio e agitar até a dissolução do carbonato de cálcio. Calcular o ponto de equivalência teórico e titular com edetato dissódico 0,05 M SV, até aproximadamente, 2 mL antes deste volume. Adicionar 8 mL de hidróxido de sódio SR e 150 mg do indicador azul de hidroxinaftol. Continuar a titulação com edetato dissódico 0,05 M SV até cor azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 5,004 mg de CaCO₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido, suplemento nutricional, quelante de fósforo.

CARBONATO DE LÍTIO

Lithium carbonas

Li_2CO_3 ; 73,89
carbonato de lítio, 01749
[554-13-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de Li_2CO_3 .

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

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 secar em banho-maria. O resíduo se dissolve em 3 mL de álcool etílico.

C. Satisfaz às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. 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 preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Cloreto (5.3.2.1). Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*, utilizando 5,0 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Sulfato (5.3.2.2). Dispersar 1,25 g em 5 mL de água e dissolver pela adição de ácido clorídrico 70% (p/v). Ferver por dois 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 (5.3.2.5). A 1,5 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 (5.3.2.7). Utilizar 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito no *Método II*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar 5 mL da solução obtida em *Aspecto da preparação* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Magnésio (5.3.2.8). Diluir 1 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 10 mL com água. Utilizar 6,7 mL dessa preparação 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 a 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 *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. 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 a 25% (p/v) e diluir para 50 mL com água. Utilizar como referência, solução de cloreto de sódio contendo 0,3 mg de sódio por mL. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Medir a intensidade de emissão em 589 nm. No máximo 0,03% (300 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 200 °C por quatro horas. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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. Realizar ensaio em branco e proceder as correções necessárias. Cada mL de ácido clorídrico *M SV* equivale a 36,945 mg de Li_2CO_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CARBONATO DE MAGNÉSIO

Magnesii carbonas

MgCO₃; 84,31
carbonato de magnésio; 01750
Sal de magnésio do ácido carbônico (1:1)
[546-93-0]

MgCO₃.xH₂O
carbonato de magnésio hidratado; 11383
Sal de magnésio do ácido carbônico hidratado
[23389-33-5]

O carbonato de magnésio é uma mistura de carbonato de magnésio hidratado e carbonato de magnésio hidratado básico. Deve conter, no mínimo, 40,0% e, no máximo, 43,5% de MgO.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Apresenta-se sob duas variedades: leve e pesado. Carbonato de magnésio leve: massa branca, leve, friável ou pó branco, finíssimo, leve. Carbonato de magnésio pesado: pó granuloso, branco. Ambos, quando agitados com água, tornam-na levemente alcalina ao papel de tornassol.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e álcool etílico; dissolve-se a frio, em quantidade apreciável, na água saturada de dióxido de carbono. Dissolve-se com efervescência em ácidos diluídos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Quando tratado com ácidos minerais diluídos produz efervescência.

B. A solução obtida no teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Arsênio (5.3.2.5). A 1 g de amostra, adicionar 10 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico bromado SR, eliminar o excesso de bromo com algumas gotas de cloreto de estanho (II) SR, e prosseguir como descrito no *Ensaio limite de arsênio*. Utilizar *Método I*. No máximo 0,0005% (5ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra e adicionar 22 mL de água e 3 mL de ácido sulfúrico, cautelosamente. Adicionar 50 mL de álcool etílico e deixar a mistura em repouso, no mínimo, durante 12 horas. Se houver separação de cristais de sulfato de magnésio, aquecer a mistura a cerca de 50 °C para dissolvê-los. Filtrar em de cadinho de Gooch revestido de amianto e lavado previamente com ácido sulfúrico *M*, água e álcool etílico, calcinado e tarado. Lavar o cadinho de Gooch várias vezes com mistura de dois volumes de álcool etílico e um volume de ácido sulfúrico *M*. Secá-lo ao vermelho vivo, resfriar e pesar rapidamente. O peso do sulfato de cálcio, assim obtido, multiplicado por 0,4119, resulta no peso de CaO na amostra. A amostra deve conter, no máximo, o equivalente a 0,7% de CaO.

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método III*. Pesar 2,5 g de amostra e dissolver em 19 mL de ácido clorídrico 3 M. Quando cessar a efervescência, completar o volume para 25 mL com água. Utilizar 5 mL no *Ensaio limite de ferro*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o Método I. Utilizar 8 mL da solução preparada no Ensaio limite de ferro e neutralizar com solução concentrada de amônia. Adicionar 2 mL de ácido acético SR (Pb) e prosseguir como descrito no Ensaio limite para metais pesados. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Utilizar 10 mL da solução preparada no *Ensaio limite de ferro*. No máximo 0,12%, (1200 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar, com exatidão, cerca de 2,0 g de amostra, adicionar 15 mL de ácido nítrico 2 M, 25 mL de água e 1 mL de nitrato de prata 0,25 M. Completar o volume para 50 mL com água. Se produzir opalescência, esta não deverá ser mais intensa do que a produzida por 0,1 mg de cloreto em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,02% (200 ppm).

Substâncias insolúveis em ácido clorídrico. Misturar 5 g da amostra com 75 mL de água e adicionar, sob agitação, ácido clorídrico, em pequenas porções, até a completa dissolução. Ferver durante cinco minutos. Recolher o resíduo insolúvel em um filtro e lavar até que as águas de lavagem não mais satisfaçam à reação de cloreto. Incinerar, deixar esfriar e pesar. O resíduo deverá pesar, no máximo, 0,0025 g (0,05%).

Substâncias solúveis em água. A 50 mL de água recentemente fervida, adicionar 1 g de amostra e levar à ebulição durante cinco minutos. Filtrar, evaporar o filtrado até a secura e dessecar o resíduo a 110 °C, durante uma hora. O resíduo deverá pesar, no máximo, 0,01 g (1%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra, adicionar 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV, 0,5 mL de alaranjado de metila SI e dosear o excesso de ácido com hidróxido de sódio M SV. Realizar o ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Subtrair do volume de ácido 0,5 M SV consumido o correspondente ao CaO determinado em *Ensaio de pureza*. A diferença será o volume de ácido sulfúrico 0,5 M SV que equivale ao carbonato de magnésio. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV equivale a 0,02015 g de MgO e a 0,02804 g de CaO.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido e laxativo.

CARBONATO DE POTÁSSIO*Kalii carbonas*K₂CO₃; 138,21

carbonato de potássio; 01751

Sal de potássio do ácido carbônico (2:1)

[584-08-7]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de K₂CO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó granuloso, branco e higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 0,1% (p/v) da amostra satisfaz às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

B. A solução a 0,1% (p/v) da amostra satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria insolúvel. Dissolver 10 g da amostra em 100 mL de água utilizando um béquer. Aquecer o béquer coberto, até ebulição, em banho-maria, por uma hora. Filtrar a solução em funil tarado de média porosidade (10 µm a 15 µm). Lavar com água quente. Secar a 105 °C, resfriar em dessecador e pesar. No máximo 0,01% (100 ppm).

Cálcio e magnésio. A 20 mL da solução da amostra a 10% (p/v), adicionar ácido clorídrico até reação ácida ao papel de tornassol, acrescentar 5 mL de oxalato de amônio SR, 2 mL de fosfato de sódio dibásico heptaidratado SR e 10 mL de hidróxido de amônio. Deixar em repouso, em lugar fresco, durante 24 horas. Se ocorrer formação de precipitado, filtrar e lavar com hidróxido de amônio a 2% (v/v). Dessecar e calcinar até peso constante. A massa do resíduo é de, no máximo, 0,4 mg. No máximo 0,02%.

Cianeto. A 15 mL da solução da amostra a 10% (p/v), adicionar 0,5 mL de sulfato ferroso SR e 0,5 mL de cloreto férrico SR. Adicionar ácido clorídrico SR até reação fortemente ácida. Não se desenvolve coloração azul.

Cloretos (5.3.2.1). Acidificar 30 mL da solução da amostra a 10% (p/v) com ácido nítrico SR até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de nitrato de prata SR, completar o volume para 50 mL com água e homogeneizar. Se produzir opalescência, não deverá ser mais intensa que aquela produzida por 0,35 mg do íon cloreto tratado nas mesmas condições. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Acidificar 20 mL da solução da amostra a 10% (p/v) com ácido clorídrico SR até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de cloreto de bário SR, completar o volume para 50 mL com água e aquecer em banho-maria durante 15 minutos. Se produzir opalescência, essa não deverá ser mais intensa que aquela produzida por 0,2 mg do íon sulfato, tratado nas mesmas condições. No máximo 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 4 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 15 mL de ácido clorídrico SR e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de fenolftaleína SI e neutralizar com hidróxido de sódio *M* até coloração levemente rosa. Resfriar e diluir com água para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 10 g da amostra em 25 mL de água, adicionar, lentamente, 14 mL de ácido clorídrico. Quando cessar a efervescência, aquecer à ebulição por alguns minutos. Resfriar e diluir para 50 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Método I* utilizando 5 mL da solução obtida. Utilizar 0,1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) e adicionar 5 mL de ácido clorídrico SR. Preparar o padrão com *Solução padrão de arsênio (1 ppm As)* e prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,3 g da amostra. Dessecar em estufa a 180 °C, por quatro horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Transferir, quantitativamente, cerca de 1,5 g da amostra previamente dessecada para erlenmeyer. Adicionar 150 mL de água e quatro gotas de alaranjado de metila SI. Titular com ácido clorídrico *M* SV. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV equivale a 69,105 mg de K₂CO₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Alcalinizante e diurético.

CARBONATO DE SÓDIO

Natrii carbonas

Na_2CO_3 ; 105,99
carbonato de sódio; 01752
Sal de sódio do ácido carbônico (2:1)
[497-19-8]

$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 124,00
carbonato de sódio monoidratado; 11399
Sal de sódio do ácido carbônico hidratado (2:1:1)
[5968-11-6]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de Na_2CO_3 , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais incolores ou pó branco. No ar úmido e em lugar fresco, absorve água; a 100 °C, torna-se anidro.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em água em ebulição. Insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

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

Alcalinidade. A solução aquosa da amostra é fortemente alcalina ao papel de tornassol.

Cálcio e Magnésio. Determinar em 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar ácido clorídrico até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 5 mL de oxalato de amônio 0,25 M, 2 mL de fosfato de sódio dibásico heptaidratado 0,3 M e 10 mL de amônia. Deixar em repouso, em lugar fresco, durante 24 horas. Se houver precipitação, filtrar em papel de filtro adequado, lavar com solução de amônia a 2% (p/v), dessecar e calcinar até peso constante. O resíduo deverá pesar, no máximo, 0,4 mg (0,02%).

Cianeto. Determinar em 15 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar 0,5 mL de sulfato ferroso 0,5 M e 0,5 mL de cloreto férrico 0,3 M. Adicionar ácido clorídrico 3 M até reação fortemente ácida. O líquido não deve obter coloração azul.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar ácido nítrico M até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de nitrato de prata 0,25 M, completar o volume para 50 mL com água e homogeneizar. Se for produzida opalescência, esta não

deverá ser mais intensa da que for produzida por 0,1 mg de íon cloreto em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,01% (100 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar ácido acético até reação ácida ao papel de tornassol. Se produzir coloração rosa ou vermelha, esta não deve ser mais intensa do que a obtida com 0,02 mg de íon férrico em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar ácido acético até reação ácida ao papel de tornassol. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Adicionar ácido clorídrico 3 M até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de cloreto de bário 0,5 M, completar o volume com água para 50 mL e homogeneizar. Aquecer em banho-maria durante 10 minutos. Se for produzida opalescência, esta não deverá ser mais intensa da que for produzida por 0,8 mg de íon sulfato em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,04% (400 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 0,5% para a substância anidra e entre 12% e 15% para a substância hidratada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de água. Titular com ácido clorídrico M, utilizando 0,2 mL de alaranjado de metila SI. Cada mL de ácido clorídrico M SV equivale a 52,99 mg de Na₂CO₃ ou a 62,0 mg de Na₂CO₃.H₂O.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico (agente alcalinizante).

CARBOPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona e água (80:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução amostra: solução injetável, se necessário, diluída em água de forma a obter solução a 10 mg/mL de carboplatina.

Solução padrão: solução de carboplatina SQR a 10 mg/mL em água.

Nota: utilizar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* em até duas horas.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar durante duas horas. Nebulizar com mistura de 5,6 g de cloreto de estanho (II) em 10 mL de ácido clorídrico (a dissolução pode não ser completa; se necessário, filtrar) e 90 mL de água contendo 1 g de iodeto de potássio, preparada imediatamente antes do uso. Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha obtida no cromatograma com a *Solução amostra* corresponde em tamanho, cor e posição àquela obtida com a *Solução padrão*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida à temperatura ambiente e fluxo de *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Solução (1): dissolver 8,5 g de sulfato de tetrabutilamônio em 80 mL de água, adicionar 3,4 mL de ácido fosfórico e ajustar o pH para 7,55 com hidróxido de sódio.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e *Solução (1)* (88:10:2). Desgaseificar e filtrar.

Solução amostra: diluir a solução injetável em água de modo a obter solução de carboplatina a 1 mg/mL. Utilizar esta solução em até duas horas.

Solução padrão: solução de ácido ciclobutano-1,1- dicarboxílico a 0,01 mg/mL em água.

Solução de resolução: mistura de *Solução amostra* e *Solução padrão* (1:1).

A resolução entre os picos da carboplatina e do ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico é de, no mínimo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico entre as replicatas é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 100 µL da *Solução amostra*, da *Solução padrão* e da *Solução de resolução*. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes e meia o tempo de retenção do pico correspondente à carboplatina. A área sob o pico correspondente ao ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico obtida no cromatograma da *Solução amostra* não é maior que a área sob o pico obtida no cromatograma da *Solução padrão* (1,0%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,54 UE/mg de carboplatina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo aminopropilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar mistura de acetonitrila e água (87:13). Desgaseificar e filtrar.

Solução amostra: solução injetável diluída em água de modo a obter solução a 1 mg/mL de carboplatina.

Solução padrão: solução de carboplatina SQR a 1 mg/mL em água.

Nota: utilizar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* em até duas horas.

O fator de retenção é de, no mínimo, 4,0 para o pico principal, o número de pratos teóricos é de, no mínimo, 5000 e o fator de cauda é de, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de carboplatina entre as replicatas é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ na solução injetável a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e isento do contato com metais.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CARRAGENINA

carragenina; 01798

Carragenina

[9000-07-1]

Carragenina é o coloide 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 de 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 α -1,3 e β -1,4 no polímero. Os copolímeros prevalentes no coloide 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-Dgalactose alternados e *iota*-carragenina é similar exceto que a 3,6-anidrogactose é sulfatada no carbono 2. Entre *capa*-carragenina e *iota*-carragenina existem diferentes composições intermediárias, dependentes do grau de sulfatação no carbono 2. Devido à estrutura terciária helicoidal, que permite geleificação, a família *capa* é a de maior importância comercial. Na *lambda*-carragenina as unidades monoméricas são geralmente D-galactose-2- sulfato (ligação 1,3) e D-galactose-2,6-dissulfato (ligação 1,4). Esta carragenina não é geleificante. O conteúdo de éster sulfato na carragenina é de 18% a 40%.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou amarelado, quase inodoro.

Solubilidade. Solúvel em água quente (80 °C). Dispersa mais facilmente se umedecida primeiramente em álcool etílico, glicerol e xarope.

Constantes físico-químicas.

Viscosidade (5.2.7): no mínimo 5 cP a 75 °C. Transferir 7,5 g da amostra para um béquer de 600 mL previamente pesado, adicionar 450 mL de água e dispersar sob agitação durante 15 minutos. Adicionar água até 500 g de peso e aquecer em banho-maria, com agitação contínua, até que a temperatura de 80 °C seja alcançada. Adicionar água para ajustar a perda por evaporação, resfriando até intervalo de 76 °C a 77 °C e manter em banho, à temperatura constante de 75 °C. Utilizar um viscosímetro rotacional adequado e adaptar um corpo rotatório de 1,88 cm de diâmetro e 6,51 cm de altura, com imersão de profundidade de 8,10 cm. Deixar o corpo rotatório girar na amostra a 30 rpm por seis rotações e efetuar leitura na escala. Converter a leitura para centipoises, por multiplicação pela constante do corpo rotatório e a velocidade empregada.

IDENTIFICAÇÃO

A. Preparar uma dispersão uniforme a 2% (p/v) da amostra em água e aquecer em banho-maria a 80 °C (*Preparação A*). Após resfriamento a dispersão torna-se mais viscosa e pode formar um gel.

B. A 10 mL da *Preparação A*, obtida no teste **A.** de *Identificação*, ainda quente, adicionar quatro gotas de cloreto de potássio a 10% (p/v), homogeneizar e esfriar. Uma textura frágil do gel indica predominância da carragenina do tipo *capa*; um gel elástico indica predominância de carragenina do tipo *iota*. Se a solução não formar gel, a carragenina predominante é do tipo *lambda*.

C. Diluir uma porção da *Preparação A*, obtida no teste **A.** de *Identificação*, em quatro partes de água e adicionar duas a três gotas de cloreto de metiltionínio a 0,05% (p/v) em álcool etílico. Forma-se precipitado fibroso de cor azul.

D. Obter o espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) das frações geleificantes e não-geleificantes pelo procedimento descrito a seguir. Dispersar 2 g da amostra em 200 mL de cloreto de potássio a 2,5% (p/v) e agitar durante uma hora. Deixar em repouso durante 18 horas, agitar novamente durante uma hora e transferir para um tubo de centrífuga. Se a transferência não puder ser realizada porque a dispersão é muito viscosa, diluir com 200 mL de cloreto de potássio a 2,5% (p/v). Centrifugar a aproximadamente 1000 *g* durante 15 minutos. Remover o líquido sobrenadante límpido, 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 álcool etílico 90% (v/v). Recuperar o coágulo e o sedimento. Lavar o coágulo com 250 mL de álcool etílico 90% (v/v). Retirar o excesso de líquido do coágulo por pressão e secar a 60 °C durante duas horas. O material assim obtido é a fração não-geleificante, carragenina do tipo *lambda*. Dispersar o sedimento em 250 mL de água fria, aquecer a 90 °C durante 10 minutos e resfriar até 60 °C. Coagular a mistura, com dois volumes de álcool etílico a 90% (v/v). Recuperar, lavar e secar o coágulo como descrito anteriormente. O material assim obtido é a fração geleificante, carragenina do tipo *capa* e *iota*. Preparar, para cada fração, filmes de 5 mm de espessura (quando seca) em uma superfície não aderente uniforme e obter os espectros de absorção no infravermelho de cada filme. Carragenina apresenta larga banda de absorção, típica dos polissacarídeos, na região de 1000 cm^{-1} a 1100 cm^{-1} . Os máximos de absorção são de 1065 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} para a fração geleificante e não-geleificante, respectivamente. Outras bandas de absorção características e suas intensidades relativas à absorvância em 1050 cm^{-1} são mostradas na tabela a seguir.

<i>Comprimento de onda (cm^{-1})</i>	<i>Fração molecular</i>	<i>Absorvâncias relativas a 1050 cm^{-1}</i>		
		<i>Capa</i>	<i>Iota</i>	<i>Lambda</i>
1220 a 1260	Éster sulfato	0,7 a 1,2	1,2 a 1,6	1,4 a 2,0
928 a 933	3,6-Anidrogactose	0,3 a 0,6	0,2 a 0,4	0 a 0,2
840 a 850	Galactose-4-sulfato	0,3 a 0,5	0,2 a 0,4	---
825 a 830	Galactose-2-sulfato	---	---	0,2 a 0,4
810 a 820	Galactose-6-sulfato	---	---	0,1 a 0,3
800 a 805	3,6-Anidrogactose-2-sulfato	0 a 0,2	0,2 a 0,4	---

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria ácida insolúvel.

Transferir 2 g da amostra, pesados com exatidão, para um béquer de 250 mL contendo 150 mL de água e 1,5 mL de ácido sulfúrico. Tampar com vidro de relógio e aquecer em banho de vapor durante seis horas. Friccionar frequentemente as paredes do béquer com bastão de vidro com borracha na extremidade, repondo alguma água perdida por evaporação. Adicionar 500 mg, pesados com exatidão, de um agente auxiliar de filtração. Filtrar a preparação em um funil com placa filtrante contendo uma camada de fibra de vidro de 2,4 cm, previamente dessecado e pesado. Lavar o resíduo várias vezes com água quente. Secar a 105 °C durante três horas, esfriar em dessecador e pesar. A diferença entre o peso final e a soma dos pesos do funil, da fibra de vidro e do agente auxiliar de filtração é o peso da matéria ácida insolúvel. No máximo 2%.

Arsênio (5.3.2.5). No máximo 0,0003% (3 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). No máximo 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,004% (40 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Secar sob pressão de, no máximo, 10 mm Hg a 70 °C, durante 18 horas. No máximo 12,5%.

Cinzas totais (5.4.1.5.1). No máximo 35%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, preferencialmente em local fresco.

ROTULAGEM

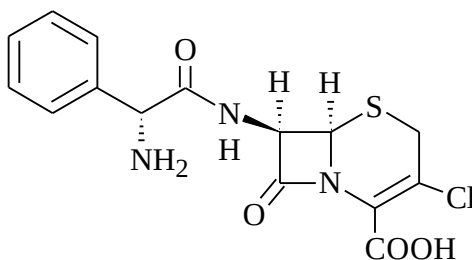
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Excipiente.

CEFACLOR

Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$; 367,80

cefaclor; 01824

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]- 3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2- carboxílico
[53994-73-3]

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$; 385,82

cefaclor monoidratado; 09368

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]- 3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2- carboxílico hidratado (1:1)
[70356-03-5]

Contém, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1020 µg de cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +101 a +111, em relação à substância anidra. Determinar em solução da amostra a 1% (p/v) em ácido clorídrico a 1% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,0 a 4,5. Determinar em suspensão aquosa a 2,5% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250

mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: dissolver 2,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

Eluente A: dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico.

Eluente B: mistura do *Eluente A* e acetonitrila (55:45).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 30	95 → 75	5 → 25	gradiente linear
30 – 45	75 → 0	25 → 100	gradiente linear
45 – 55	0	100	isocrática
55 – 60	0 → 95	100 → 5	gradiente linear
60 – 70	95	5	isocrática

Solução amostra: transferir, quantitativamente, 50 mg da amostra para balão volumétrico de 10 mL, adicionar volume de *Diluyente* suficiente para solubilizar e deixar em banho de ultrassom, se necessário. Completar o volume com *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Usar essa solução em até três horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

Solução padrão: dissolver quantidade suficiente de cefaclor SQR em *Diluyente*, de modo a obter solução a 50 µg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade de delta-3-cefaclor SQR em *Solução padrão* de modo a obter solução a 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção para o pico do cefaclor deve estar compreendido entre 23 minutos e 29 minutos. O fator de cauda para o pico do cefaclor é de, no máximo, 1,2. A resolução entre delta-3-cefaclor e cefaclor é de, no mínimo, 2,0. Injetar o *Diluyente*. Desconsiderar qualquer pico referente ao *Diluyente*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cada substância relacionada segundo a expressão:

$$0,01 \times C \times P (r_i/r_p)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de cefaclor na *Solução padrão*;

P = potência, em µg/mg, de cefaclor SQR;

r_i = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução amostra*;

r_p = área sob o pico relativo ao cefaclor no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

No máximo 1,0% para qualquer substância relacionada e no máximo 3,0% para a soma de todas as substâncias relacionadas. Desconsiderar qualquer pico com resultado inferior a 0,1%.

Água (5.2.20.1). 3,0% a 6,5%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio em uma mistura de 780 mL de água e 10 mL de trietilamina. Ajustar o pH para $2,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de álcool metílico e agitar.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 15 mg da amostra, para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar essa solução em até oito horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 15 mg de cefaclor SQR para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar essa solução em até 8 horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

Solução de resolução: preparar solução, em *Fase móvel*, contendo cerca de 0,3 mg/mL de cefaclor SQR e 0,3 mg/mL de delta-3-cefaclor SQR.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O fator de cauda para o pico do cefaclor é de, no máximo, 1,5. A resolução entre cefaclor e delta-3-cefaclor é de, no mínimo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de cefaclor entre as replicatas é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de cefaclor (C₁₅H₁₄ClN₃O₄S) por miligrama da amostra, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CEFACLOR CÁPSULAS

Contém cefaclor monoidratado equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$).

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 264 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefaclor SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cefaclor*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cefaclor para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Usar essa solução em até três horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução de resolução*. O tempo de retenção para o pico do cefaclor deve estar compreendido entre 23 minutos e 29 minutos. O fator de cauda para o pico do cefaclor é de, no máximo, 1,2. A resolução entre os picos de delta-3-cefaclor e cefaclor é de, no mínimo, 2,0. Injetar o *Diluyente*. Desconsiderar qualquer pico referente ao *Diluyente*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cada substância relacionada utilizando a seguinte expressão:

$$0,01 \times C \times P (r_i/r_p)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de cefaclor na *Solução padrão*;

P = potência, em µg/mg, de cefaclor SQR;

r_i = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução teste*;

r_p = área sob o pico relativo ao cefaclor no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

No máximo 1,0% para qualquer substância relacionada e no máximo 3,0% para a soma de todas as substâncias relacionadas. . Desconsiderar qualquer pico com resultado inferior a 0,1%.

Água (5.2.20.1). No máximo 8,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio em uma mistura de 780 mL de água e 10 mL de trietilamina e ajustar o pH para $2,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de álcool metílico e misturar.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 30 mg de cefaclor para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom até a dissolução. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cefaclor SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,3 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFACLOX SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da quantidade declarada de cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$). A suspensão oral pode conter agentes corantes, agentes suspensores, aromatizantes, tamponantes, adoçantes e conservantes em veículo aquoso.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 190 nm a 310 nm, de uma solução da amostra a 30 µg/mL, diluída em água e filtrada, há máximo de absorção em 264 nm.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: dissolver 2,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

Eluente A: dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico.

Eluente B: preparar uma mistura de *Eluente A* e acetonitrila (55:45).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 30	95 → 75	5 → 25	gradiente linear
30 – 45	75 → 0	25 → 100	gradiente linear
45 – 55	0	100	isocrática
55 – 60	0 → 95	100 → 5	gradiente linear
60 – 70	95	5	isocrática

Solução amostra: diluir quantidade da amostra no *Diluyente* de modo a obter uma solução com concentração de 5 mg/mL. Agitar e deixar em banho de ultrassom, se necessário. Filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cefaclor SQR em *Diluyente* de modo a obter uma solução com concentração de 0,05 mg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade de delta-3-cefaclor SQR, pesada com exatidão, na *Solução padrão* de modo a obter uma solução com concentração de 0,05 mg/mL.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos relativos ao delta 3-cefaclor e o cefaclor é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos.

A porcentagem máxima tolerada é de 1,0% para cada impureza individual e de, no máximo, 3,0% para a soma de todas as impurezas presentes. Desconsiderar picos relativos ao solvente ou com resultado inferior 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1 g de 1-pentanosulfonato de sódio em uma mistura de 780 mL de água com 10 mL de trietilamina e ajustar o pH para $2,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de álcool metílico e misturar.

Solução amostra: pesar quantidade da suspensão, equivalente a 75 mg de cefaclor, transferir para balão volumétrico de 250 mL. Agitar durante 30 minutos e completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo-se solução a 0,3 mg/mL. Filtrar em filtro quantitativo.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cefaclor SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução concentração final de 0,3 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

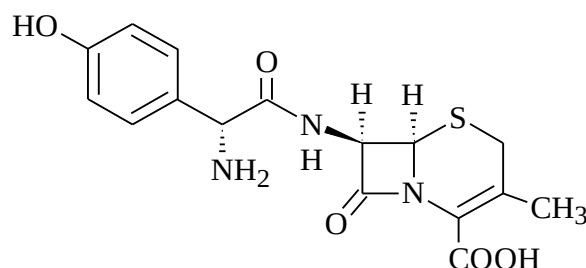
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFADROXILA
Cefadroxilum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S$; 363,39

cefadroxila; 01825

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
[50370-12-2]

$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$; 381,40

cefadroxila monoidratada; 11384

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)
[66592-87-8]

A potência é de, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1050 µg de cefadroxila ($C_{16}H_{17}N_3O_5S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +165 a +178, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefadroxila SQR, preparada de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 235 nm a 340 nm, de solução a 0,002% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 6,0, há máximo de absorção em 264 nm, idêntico ao observado no espectro de cefadroxila SQR, preparado de maneira idêntica.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida com a *Solução* (4) corresponde em posição, cor e

intensidade àquela obtida com a *Solução (5)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresentar três manchas nitidamente separadas.

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em suspensão aquosa a 5% (p/v).

Absorção de luz. A absorção da solução a 0,02% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 6,0, medida em 330 nm, é de, no máximo, 0,05 **(5.2.14)**.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila, álcool etílico, 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 álcool etílico, água e ácido clorídrico 2,4 M (75:22:3).

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, 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, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (3): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e de D-α-4-hidroxifenilglicina 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)*.

Solução (5): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cefadroxila SQR em *Diluyente* de modo a obter solução a 12,5 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução de ninidrina a 3% (p/v) em metabissulfito de sódio a 4,55% (p/v). Deixar a placa secar ao ar. As manchas secundárias obtidas no cromatograma com a *Solução (1)*, correspondentes ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico ou à D-α-4- hidroxifenilglicina, se presentes, 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- hidroxifenilglicina, 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 N,N-dimetilanilina (5.3.2.13). No máximo, 20 ppm.

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,2 g de amostra. Entre 4,0% e 6,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato 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 fosfato pH 5,0* e acetonitrila (96:4).

Solução amostra: transferir 0,2 g da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de 120 mL de *Tampão fosfato pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

Solução padrão: transferir o equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Tampão fosfato pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Utilizar a solução no mesmo dia.

O número de pratos teóricos deve ser de, no mínimo, 1800. O fator de cauda é de, no máximo, 2,2. O fator de retenção deve ser de 2 a 3,5. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de cefadroxila entre as replicatas deve ser de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a potência, em µg/mg, de cefadroxila (C₁₆H₁₇N₃O₅S) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para a padronização do inóculo, meio de cultura nº 2 para a camada base e meio de cultura nº 1 para a preparação do inóculo.

Soluções amostra: pesar, com exatidão, o equivalente a 50 mg da amostra e transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 60 mL de *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0)*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 40 µg/mL, 20 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0)* como solvente.

Soluções padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR e transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio de 30 mL de (*Solução 1*) *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 40 µg/mL, 20 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0)* como solvente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Calcular a potência da amostra, em µg de cefadroxila por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções 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.

CEFADROXILA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefadroxila ($C_{16}H_{17}N_3O_5S$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 60 mL de tampão citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

B. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila, dissolver em 5 mL de mistura de álcool metílico e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1), homogeneizar e filtrar.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 263 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 7,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: 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 fosfato pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefadroxila ($C_{16}H_{17}N_3O_5S$) nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, com auxílio de 150 mL de *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 40 µg/mL, 20 µg/mL e 10 µg/mL, e, utilizando o mesmo solvente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFADROXILA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefadroxila ($C_{16}H_{17}N_3O_5S$). Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de tampão citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

B. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila, dissolver em 5 mL de mistura de álcool metílico e tampão citrofosfato pH 7,0 (1:1) e filtrar.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 300 mL de *Tampão fosfato pH 5,0* (descrito no método **A.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*) e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos para a 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, completar o volume com *Tampão fosfato pH 5,0* e homogeneizar. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 30 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 263 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do

zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ se dissolve em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 8,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 120 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de *Tampão fosfato de potássio a 1% estéril, pH 6,0*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir para obter concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1% estéril, pH 6,0* como diluente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{17}N_3O_5S$. O pó para suspensão oral é uma mistura de cefadroxila monoidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes.

IDENTIFICAÇÃO

A. Reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir quantidade de suspensão oral equivalente a 50 mg de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL com o auxílio de 150 mL de tampão citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

B. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Utilizar quantidade de suspensão oral equivalente a 0,1 g de cefadroxila, dissolver em 25 mL de mistura de álcool metílico e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1) e filtrar.

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

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,25 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de *Tampão fosfato pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar aproximadamente 25 mL dessa solução, em filtro de porosidade igual a 0,8 µm ou inferior, e utilizar o filtrado límpido como solução amostra. Utilizar a solução no mesmo dia.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefadroxila (C₁₆H₁₇N₃O₅S) na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir volume de suspensão oral equivalente a 0,1 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de 120 mL de *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 40 µg/mL, 20 µg/mL e 10 µg/mL, e utilizando o mesmo solvente.

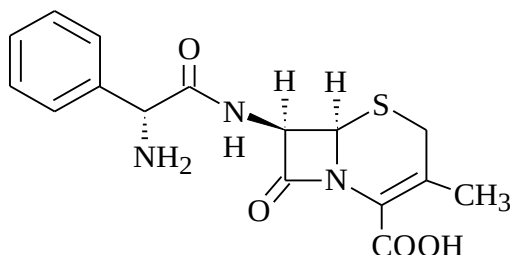
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFALEXINA
Cefalexinum



$C_{16}H_{17}N_3O_4S$; 347,39

cefalexina; 01826

Ácido (6R,7R)-7-[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
[15686-71-2]

$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$; 365,40

cefalexina monoidratada; 01827

Ácido (6R,7R)-7-[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]- 3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)
[23325-78-2]

Contém, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1030 µg de cefalexina ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico e praticamente insolúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +149 a +158, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,5% (p/v), preparada em tampão biftalato pH 4,4.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra em água (1:50.000), há máximo e mínimo de absorção no mesmo comprimento de onda de uma solução de cefalexina SQR, preparada de maneira idêntica. A absortividade, calculada em relação à substância anidra, no comprimento de onda de absorção máxima (cerca de 262 nm) é de, no mínimo, 95% e, no máximo, 104% da obtida com cefalexina SQR, preparada de maneira idêntica. Considerar a potência declarada da cefalexina SQR nos cálculos.

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

pH (5.2.19). 3,0 a 5,5. Determinar em suspensão aquosa contendo 50 mg/mL.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio numa mistura de 1000 mL de água e 15 mL de trietilamina. Ajustar o pH para $2,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Eluente B: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio numa mistura de 300 mL de água e 15 mL de trietilamina. Ajustar o pH para $2,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico. Adicionar 350 mL de acetonitrila, 350 mL de álcool metílico e homogeneizar.

Fase móvel: Adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0	100	0	equilíbrio
0 – 1	100	0	isocrática
1 – 33,3	100 → 0	0 → 100	gradiente linear
33,3 – 34,3	0	100	isocrática

Diluyente: dissolver 18 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água.

Solução amostra: transferir 25 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Soluções padrão: dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, no *Diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter soluções a 0,08 mg/mL e 0,16 mg/mL de cefalexina ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$). Considerar a potência declarada da cefalexina SQR no preparo das soluções.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Construir a curva analítica a partir das respostas obtidas para a cefalexina com as *Soluções padrão* versus as suas concentrações, calculadas em relação à substância anidra, em mg/mL. Determinar a concentração *C*, em mg/mL, de cada substância relacionada observada no cromatograma obtido com *Solução amostra* considerando a curva analítica obtida para a cefalexina nos cálculos. Calcular a porcentagem de cada substância relacionada à cefalexina pela fórmula:

$$\frac{500C}{A}$$

em que *A* é a quantidade calculada da substância anidra, em mg, de cefalexina tomada para preparar a *Solução amostra*. No máximo 1,0% de qualquer substância relacionada. A soma das quantidades de todas as substâncias relacionadas é de, no máximo, 5,0%.

Água (5.2.20.1). A forma hidratada possui entre 4,0% e 8,0%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: preparar 1015 mL de uma mistura de água, acetonitrila, álcool metílico e trietilamina (850:100:50:15). Dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio nesta mistura, ajustar com ácido fosfórico para pH $3,0 \pm 0,1$ e desgaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Solução amostra: transferir 0,1 g da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, em água e diluir adequadamente de modo a obter uma solução estoque a 1 mg/mL. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de cefalexina ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$) por mg da amostra a partir da seguinte fórmula:

$$100 \times \left(\frac{C \times P}{M} \right) \times \left(\frac{R_a}{R_p} \right)$$

em que *C* é a concentração, em mg/mL, de cefalexina SQR na solução estoque utilizada para preparar a *Solução padrão*; *P* é a potência declarada de cefalexina, em µg/mg, da cefalexina SQR; *M* é a quantidade, em mg, de cefalexina tomada para preparar a *Solução amostra*; *R_a* e *R_p*, são as áreas sob os picos da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, respectivamente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

CEFALEXINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de cefalexina ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$). Cefalexina comprimidos são compostos de cefalexina anidra, monoidratada ou cloridrato de cefalexina com um ou mais agentes diluentes e lubrificantes adequados. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. Remover qualquer revestimento presente nos comprimidos. Triturar os comprimidos a pó fino e dissolver quantidade de pó equivalente a 0,5 g de cefalexina em 1 mL de água e 1,4 mL de ácido clorídrico *M*, adicionar 0,1 g de carvão ativado, agitar, filtrar e lavar o filtro com 1 mL de água. Adicionar lentamente ao filtrado uma solução saturada de acetato de sódio até que ocorra precipitação. Adicionar 5 mL de álcool metílico. Secar a uma pressão não excedendo 7 kPa. No espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefalexina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Misturar 20 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com 0,25 mL de uma solução de ácido nítrico a 1% (v/v) em ácido sulfúrico a 80% (v/v). Desenvolve-se coloração amarela.

C. Misturar 20 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com 0,25 mL de uma solução de ácido acético glacial a 1% (v/v) e adicionar 0,1 mL de uma solução de sulfato cúprico penta-hidratado a 1% (p/v) e 0,1 mL de hidróxido de sódio 2 *M*. Desenvolve-se coloração verde-oliva.

D. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel não-ligada, como suporte, e mistura de ácido cítrico 0,1 *M*, fosfato de sódio dibásico 0,1 *M* e ninidrina a 6,7% (p/v) em acetona (60:40:1,5) como fase móvel. Antes do teste, colocar a placa em uma cuba contendo uma mistura de *n*-hexano e tetradecano (95:5) com 1 cm de altura, deixar o solvente percorrer toda a placa e deixar evaporar. ., Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó em água de modo a obter uma concentração aproximada de 3 mg/mL de cefalexina.

Solução padrão: preparar solução aquosa contendo 3 mg/mL de cefalexina SQR.

Desenvolver o cromatograma. Aquecer a placa a 110 °C por 10 minutos. A principal mancha obtida com a *Solução amostra* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Cefalexina

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 262 nm **(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando-se as leituras obtidas com as da solução de cefalexina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ se dissolvem em 30 minutos.

Cloridrato de cefalexina

Meio de dissolução, Aparelhagem e Procedimento: proceder como indicado para cefalexina.

Tempo: 45 minutos

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* usando sílica-gel G como fase estacionária. Antes do teste, colocar a placa em uma cuba contendo uma mistura de *n*-hexano e tetradecano (95:5) com 1 cm de altura, deixar o solvente percorrer toda a placa e deixar evaporar. Desenvolver a cromatografia no mesmo sentido que a impregnação. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Fase móvel: mistura de acetona, solução de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado a 7,2% (p/v) e solução de ácido cítrico a 2,1% (p/v) (3:80:120).

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cefalexina em ácido clorídrico 2 M e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): diluir a *Solução (1)* para 100 mL com ácido clorídrico 2 M.

Solução (3): solução contendo 0,025% (p/v) de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico em ácido clorídrico 2 M.

Solução (4): solução contendo 0,025% (p/v) de *D*- α -4- hidroxifenilglicina em ácido clorídrico 2 M.

Solução (5): solução contendo 2,5% (p/v) de cefalexina, 0,025% (p/v) de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e 0,025% (p/v) de *D-α-4*-hidroxifenilglicina em ácido clorídrico 2 M.

Aplicar separadamente na placa 5 µL de cada solução. Desenvolver por um percurso de 15 cm. Secar a placa a 90 °C por três minutos. Borrifar a placa quente com uma solução de ninidrina a 0,1% (p/v) na *Fase móvel*. Aquecer a placa a 90 °C por 15 minutos e esfriar.

No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhuma mancha correspondente ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (3)*; nenhuma mancha correspondente à *D-α-4*-hidroxifenilglicina é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (4)*; nenhuma outra mancha secundária que apareça entre a mancha principal e as manchas correspondentes ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e a *D-α-4*-hidroxifenilglicina é mais intensa do que a mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

O teste não é válido a menos que apareçam três manchas claramente separadas no cromatograma obtido com a *Solução (5)*.

Água (5.2.20.1). No máximo 9,0% para comprimidos de cefalexina e 8% para comprimidos de cloridrato de cefalexina.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: empregar mistura de água, acetonitrila, álcool metílico e trietilamina (850:100:50:15). Dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio nessa mistura, ajustar o pH para $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cefalexina para balão volumétrico de 250 mL, acrescentar 100 mL de água. Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver, com exatidão, quantidade de cefalexina SQR em água para obter concentração de 1 mg/mL de cefalexina (C₁₆H₁₇N₃O₄S). Transferir 25 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefalexina (C₁₆H₁₇N₃O₄S) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura nº 2, para a camada base; meio de cultura nº 1 para a preparação do inóculo.

Soluções amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 mg de cefalexina para balão volumétrico de 250 mL, com auxílio de 200 mL de *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*. Agitar por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* como solvente.

Soluções padrão: dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, em *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, para obter concentrações de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* como solvente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Calcular a potência da amostra, em µg de cefalexina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFALEXINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefalexina ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$). Cefalexina pó para suspensão oral é uma mistura de cefalexina com um ou mais agentes tamponantes, corantes, aromatizantes, adoçantes e conservantes.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido cítrico 0,1 M, fosfato de sódio dibásico 0,1 M e solução de ninidrina a 6,7% (p/v) em acetona (60:40:1,5), como fase móvel. Previamente, colocar a placa em uma cuba cromatográfica contendo uma mistura de hexano e tetradecano (95:5) e deixar essa mistura correr por toda a extensão da placa. Remover a placa, deixar secar ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): reconstituir o pó conforme indicado no rótulo. Preparar solução a 3 mg/mL de cefalexina em água.

Solução (2): dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, em água de modo a obter solução a 3 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 110 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

pH (5.2.19). 3,0 a 6,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

ENSAIOS DE PUREZA

Determinação de água (5.2.20.1). No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3), pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Staphylococcus aureus ATCC 6538p.

Meios de cultura: meio de cultura n° 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura n° 2, para a camada base; e meio de cultura n° 1 para a preparação do inóculo.

Soluções amostra: reconstituir a suspensão conforme indicado no rótulo. Transferir volume de suspensão equivalente a 200 mg de cefalexina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*. Diluir para obter as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL de cefalexina, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* como diluente.

Soluções padrão: dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, em *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir para obter as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL de cefalexina, utilizando *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura n° 2 em uma placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 0,05% em meio de cultura n° 1 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros 0,1 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de cefalexina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado em mistura de água, acetonitrila, álcool metílico e trietilamina (850:100:50:15). Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico.

Solução amostra: reconstituir o pó conforme indicado no rótulo. Transferir volume de suspensão equivalente a 200 mg de cefalexina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cefalexina SQR, pesada com exatidão, em água de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefalexina (C₁₆H₁₇N₃O₄S) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

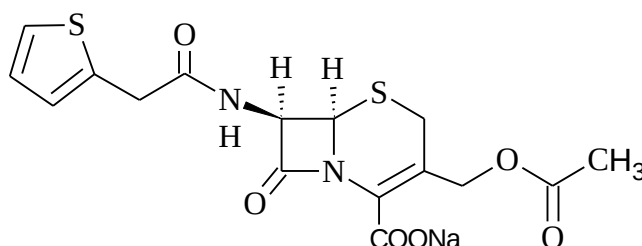
Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFALOTINA SÓDICA

Cefalotinum natricum



$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$; 418,41

cefalotina sódica; 01836

Sal sódico do ácido (6R,7R)-3-[(acetiloxi)-metil]-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
[58-71-9]

Contém, no mínimo, 850 µg de cefalotina ($C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$) por miligrama, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco, praticamente inodoro.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, em solução salina e em solução de glicose. Insolúvel na maioria dos solventes orgânicos.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +124 a +134, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 50 mg/mL em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observadas no espectro de cefalotina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 250 mg/mL.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento*.

Solução (1): transferir 1 mL da *Solução padrão*, descrita em *Doseamento*, para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (2): preparar conforme descrito em *Solução amostra* em *Doseamento*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1) e (2)*. Para a *Solução (2)*, registrar o cromatograma por, no mínimo, quatro vezes o tempo de retenção do pico principal. A área de qualquer pico secundário obtido com a *Solução (2)* é de, no máximo, a área sob o pico principal obtido com a *Solução (1)* (1%). A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (2)* é de, no máximo, três vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (1)* (3%). Qualquer pico obtido com a *Solução (2)* com área inferior a um décimo do pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (1)* deve ser desconsiderado.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 100 mg da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C por três horas, sob pressão de, no máximo, 5 mmHg, até peso constante. No máximo 1,5%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,13 UE/mg de cefalotina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), à temperatura constante de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 17 g de acetato de sódio em 790 mL de água e adicionar 0,6 mL de ácido acético glacial. Ajustar o pH para $5,9 \pm 0,1$ com hidróxido de sódio 0,1 M ou ácido acético glacial. Adicionar 150 mL de acetonitrila e 70 mL de álcool etílico e homogeneizar.

Solução amostra: transferir 25 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Fase móvel*, agitar até dissolver, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cefalotina sódica SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução de resolução: aquecer em banho-maria por 10 minutos à temperatura de 90 °C uma porção de 5 mL da *Solução padrão*. Resfriar a solução e imediatamente injetar no sistema cromatográfico.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução de resolução*. A resolução entre os dois picos principais obtidos com a *Solução de resolução* deve ser de, no mínimo, 9,0. O fator de cauda deve ser de, no máximo, 1,8 e o desvio padrão relativo da área sob o pico de cefalotina entre as replicatas das injeções da *Solução padrão* deve ser de, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de cefalotina ($C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CEFALOTINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de cefalotina sódica ($C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$).

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Rotação óptica específica (5.2.8). +124 a +134, em relação à substância anidra e livre de bicarbonato de sódio. Determinar em solução de cefalotina a 5% (p/v) em água.

Bicarbonato de sódio. Dissolver, aproximadamente, 1 g do pó para solução injetável, pesado com exatidão, em 50 mL de água. Adicionar alaranjado de metila a 0,1% (p/v) dissolvido em água e titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 8,401 mg de $NaHCO_3$. Calcular a porcentagem de bicarbonato de sódio e usar o valor obtido para calcular a *Rotação óptica específica* em relação à base anidra e isenta de bicarbonato de sódio.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,13 UE/mg de cefalotina sódica.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, quantidade da amostra equivalente a 0,25 g de cefalotina sódica. Transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir no mesmo solvente até a concentração de 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ no pó para solução injetável, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 17 g de acetato de sódio em 790 mL de água, adicionar 0,6 mL de ácido acético glacial e, se necessário, ajustar o pH para $5,9 \pm 0,1$ com ácido acético glacial ou hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar 150 mL de acetonitrila, 70 mL de álcool etílico e homogeneizar.

Solução amostra: reconstituir o conteúdo de um frasco em água ultrapura, agitar até completa dissolução, transferir todo o volume para balão volumétrico de 200 mL, lavar o frasco com água ultrapura e transferir para o balão. Completar o volume e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo-se solução a 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

Solução padrão: dissolver quantidade de cefalotina sódica SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefalotina sódica ($C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$) no pó para solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p.

Meios de cultura: meio de cultura n° 1, para manutenção do micro-organismo e preparação do inóculo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo; e meio de cultura n° 2, para a camada base.

Soluções amostra: reconstituir a solução injetável conforme indicado no rótulo. Transferir volume da solução injetável, medido com exatidão, para balão volumétrico, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir no mesmo solvente até obter solução a 10 μ g/mL. Transferir alíquotas de 6,4 mL, 10 mL e 15,6 mL dessa solução para balões de 100 mL, completar o volume com *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* e homogeneizar. Obtêm-se soluções a 0,64 μ g/mL, 1,0 μ g/mL e 1,56 μ g/mL, respectivamente (A_1 , A_2 e A_3).

Soluções padrão: pesar 20 mg de cefalotina sódica SQR, transferir para balão volumétrico de 20 mL e dissolver em água para obter solução a 1 mg/mL. Diluir no mesmo solvente até obter solução a 10 μ g/mL. Transferir alíquotas de 6,4 mL, 10 mL e 15,6 mL dessa solução para balões de 100 mL, completar o volume com *Solução 1 (Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0)* e homogeneizar. Obtêm-se soluções a 0,64 μ g/mL, 1,0 μ g/mL e 1,56 μ g/mL, respectivamente (P_1 , P_2 e P_3).

Procedimento: pipetar 20 mL de meio de cultura n° 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,1% em meio de cultura n° 1 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros 0,1 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em μ g de cefalotina sódica por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

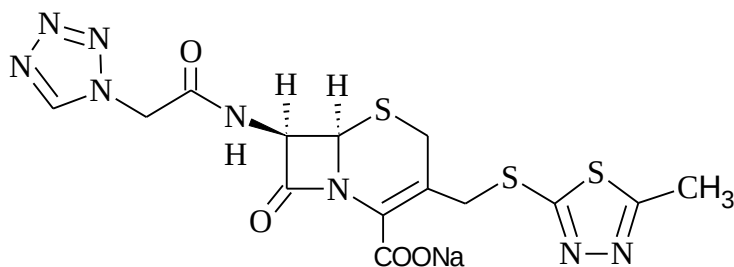
Em recipientes bem fechados, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFAZOLINA SÓDICA

Cefazolinum natricum



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$; 476,48

cefazolina sódica; 01846

Sal sódico do ácido (6*R*,7*R*)-3-[[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfanil]metil]-8-oxo-7-[[1*H*-tetrazol-1-ilacetil]amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
[27164-46-1]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 102,0% de cefazolina sódica ($C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$), em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, muito higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito solúvel em água e moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -10 a -24, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 5,5% (p/v) em bicarbonato de sódio 0,1 M.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente submetida ao procedimento descrito a seguir, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observadas no espectro de cefazolina SQR, preparado de maneira idêntica.

Procedimento: dissolver 0,150 g da amostra em 5 mL de água, adicionar 0,5 mL de ácido acético diluído a 12% (p/v), agitar e deixar em repouso durante 10 minutos em banho de gelo. Filtrar o precipitado e enxaguar com 1 mL a 2 mL de água. Dissolver em uma mistura de 1 mL de água e 9 mL de acetona. Evaporar o solvente quase à secura e dessecar em estufa a 60 °C durante 30 minutos.

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 satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 10% (p/v).

Água (5.2.20.1). No máximo 6%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de cefazolina sódica.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 nm 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 1,8 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 1000 mL, dissolver em água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

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 1000 mL, dissolver em água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,6* e acetonitrila (8:2).

Solução de padrão interno: transferir 0,75 g de ácido salicílico para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 10 mL de álcool metílico, completar o volume com *Tampão pH 7,0* e homogeneizar.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg de cefazolina SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Tampão pH 7,0* e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, completar o volume com *Tampão pH 7,0* e homogeneizar.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 26,2 mg da amostra (equivalente a 25 mg de cefazolina) para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Tampão pH 7,0* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, completar o volume com *Tampão pH 7,0* e homogeneizar.

A eficiência da coluna deve ser de, no mínimo, 1500 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico da cefazolina deve ser de, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas sob os picos das replicatas registradas deve ser de, no máximo, 2,0%. O tempo de retenção relativo é de, aproximadamente, 1,3 para o ácido salicílico e de 1,0 para a cefazolina.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à cefazolina e ao ácido salicílico. Calcular o teor de cefazolina sódica (C₁₄H₁₃N₈NaO₄S₃) na amostra 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

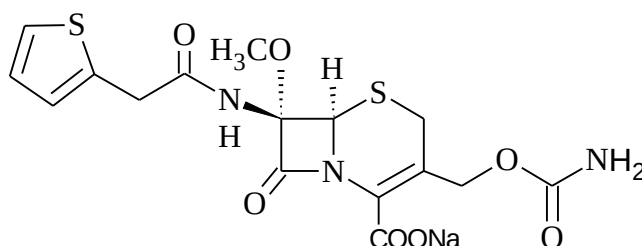
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CEFOXITINA SÓDICA

Cefoxitinum natricum



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$; 449,43

cefoxitina sódica; 01883

Sal de sódio do ácido (6R,7S)-3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico (1:1)
[33564-30-6]

Contém, no mínimo, 927 µg e, no máximo, 970 µg de cefoxitina ($C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, muito higroscópico.

Solubilidade. Muito solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +206 a +214, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em tampão fosfato pH 7,1, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observadas no espectro de cefoxitina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

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

C. A solução da amostra a 5% (p/v) em água satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,2 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel F₂₅₄, 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, quantitativamente, cerca de 0,25 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Água (5.2.20.1). No máximo 1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (84:16:1). Alternativamente, utilizar mistura de água, acetonitrila e ácido trifluoracético (84:16:1).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, quantidade da amostra equivalente a cerca de 0,15 g de cefoxitina para balão volumétrico de 500 mL, dissolver em tampão fosfato pH 7,1, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Utilizar essa solução em, no máximo, cinco horas.

Solução padrão: pesar, com exatidão, e dissolver em tampão fosfato pH 7,1, quantidade de cefoxitina SQR suficiente para preparar solução a 0,3 mg/mL. Utilizar essa solução em, no máximo, 5 horas.

A eficiência da coluna é de, no mínimo, 2800 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico da cefoxitina é de, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de cefoxitina (C₁₆H₁₇N₃O₇S₂) na amostra de cefoxitina sódica a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, entre 2 °C e 8 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CEFOXITINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém cefoxitina sódica equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefoxitina ($C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$).

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 satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

pH (5.2.19). 4,2 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cefoxitina sódica*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: reconstituir o conteúdo de um frasco ampola em volume de água destilada, medido com exatidão, 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, cinco horas.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de 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

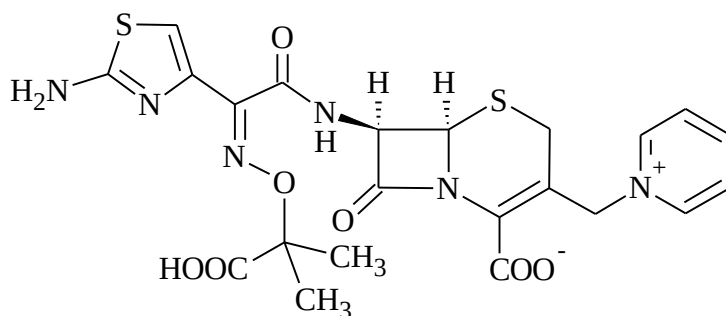
Em recipientes bem fechados, entre 2 °C e 8 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CEFTAZIDIMA PENTAIDRATADA

Ceftazidimum pentahydricum



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$; 636,65

ceftazidima pentaidratada; 09370

Sal interno de 1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabíciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]piridínio hidratado (1:5)
[78439-06-2]

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 102% de ceftazidima ($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água. Pouco solúvel em álcool metílico, praticamente insolúvel em acetona e álcool. Dissolve-se em soluções ácidas e alcalinas.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observadas no espectro de ceftazidima SQR, preparado de maneira idêntica.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa da amostra a 0,5% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

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.

Limite de piridina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector ultravioleta a 255 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. Preparar as soluções imediatamente antes do uso..

Fase móvel: mistura, filtrada e desgaseificada, de uma solução contendo 28,8 g/L de fosfato de amônio dibásico, com pH previamente ajustado para 7,0 com amônia, acetonitrila e água (8:24:68).

Solução amostra: dissolver 0,5 g da amostra em uma solução de tampão fosfato pH 7,0 a 10% (v/v) e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução padrão: dissolver 1 g de piridina em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 5 mL dessa solução para 200 mL com água. A 1 mL da nova solução adicionar 10 mL de solução tampão fosfato pH 7,0 e diluir para 100 mL com água.

Solução de resolução: diluir 1 mL da *Solução amostra* para 200 mL com uma solução de tampão fosfato pH 7,0 a 10% (v/v). A 1 mL dessa solução, adicionar 20 mL de *Solução padrão* e diluir para 200 mL com solução de tampão fosfato pH 7,0 a 10% (v/v).

Injetar 20 μL da *Solução de resolução*. A resolução entre o pico de ceftazidima e de piridina é de, no mínimo, 7,0. O desvio padrão relativo da área sob o pico principal obtido após seis injeções de 20 μL da *Solução padrão* é de, no máximo, 1%.

Procedimento: injetar, alternadamente, 20 μL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar as áreas sob os picos para a *Solução padrão* e a *Solução amostra* e determinar a quantidade de piridina. No máximo 500 ppm de piridina.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,2 g da amostra, em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida de, no máximo, 5 mm de mercúrio, por três horas. Perda entre 13% e 15%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,10 UE/mg de ceftazidima.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito para *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 245 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo hexilsilano ou octilsilano (5 μm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 4,26 g de fosfato de sódio dibásico e 2,73 g de fosfato de potássio monobásico em água, num balão de 1000 mL e ajustar, com água, para 980 mL, adicionar 20 mL de acetonitrila e completar o volume com água. Homogeneizar. Ajustar para pH 7,0 com ácido fosfórico. Filtrar em membrana de 1 μm ou menos, e desgaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Solução amostra: dissolver 25 mg da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, completar o volume para 25 mL utilizando o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver 25 mg de ceftazidima SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel*, completar o volume para 25 mL utilizando o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de resolução: dissolver 5 mg de ceftazidima delta-3-isômero SQR, pesada com exatidão, em 5 mL da *Solução padrão*.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre ceftazidima e ceftazidima delta-3-isômero é de, no mínimo, 1,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de ceftazidima (C₂₂H₂₂N₆O₇S₂) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228

Meios de cultura: meio de cultura n° 2, para a camada base, e meio de cultura n° 1, para a camada de superfície.

Soluções amostra: preparar a solução estoque em água destilada. Preparar soluções da amostra diluída em *Tampão fosfato pH 6,0* nas concentrações equivalentes a 100 µg/mL, 200 µg/mL e 400 µg/mL de ceftazidima.

Soluções padrão: preparar a solução estoque em água destilada. Preparar soluções diluídas de ceftazidima SQR em *Tampão fosfato pH 6,0* nas concentrações de 100 µg/mL, 200 µg/mL e 400 µg/mL.

Procedimento: adicionar 21 mL de meio de cultura n° 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL do meio de cultura n° 1 contendo o inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ceftazidima por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CEFTAZIDIMA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 105% de ceftazidima ($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$) em relação à substância dessecada e isenta de carbonato de sódio ou arginina e, no mínimo, 90% e, no máximo, 120% da quantidade declarada de ceftazidima. Ceftazidima pó para solução injetável é uma mistura estéril de ceftazidima com carbonato de sódio ou arginina.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Identificação* da monografia de *Ceftazidima pentaidratada*.

B. Dissolver a amostra em ácido clorídrico *M*; ocorre efervescência. Borbulhar o gás produzido em hidróxido de cálcio SR. Há a formação de um precipitado branco imediatamente.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,5, numa solução contendo 100 mg de ceftazidima por mL, constituída no recipiente selado, tomando-se o cuidado de eliminar a pressão dentro do recipiente durante a reconstituição.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Conteúdo de carbonato de sódio (se presente).

Solução de cloreto de potássio: dissolver 19,07 g de cloreto de potássio em água, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C por duas horas, em água para obter uma solução com concentração de 14 µg/mL. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de *Solução de cloreto de potássio*, completar volume com mesmo solvente e homogeneizar.

Solução amostra: utilizar solução estoque, descrita em *Solução amostra 1*, no método **A.** de *Doseamento*. Diluir, quantitativamente, passo a passo, se necessário, com água, para obter solução contendo, aproximadamente, 12,5 µg/mL de carbonato de sódio. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de solução de cloreto de potássio, completar volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução branco: transferir 10 mL de *Solução de cloreto de potássio* para balão volumétrico de 100 mL, diluir com água para completar o volume e homogeneizar.

Procedimento: determinar as absorvâncias da *Solução padrão* e da *Solução amostra* em 589 nm, utilizando espectrofotômetro de absorção atômica (**5.2.13.1**), equipado com lâmpada de sódio e

chama de ar-acetileno, utilizando a *Solução branco* para ajuste do zero. Calcular a porcentagem de carbonato de sódio, segundo a expressão:

$$\left(\frac{105,99}{116,88}\right) \times \left(\frac{0,1C}{M}\right) \times \left(\frac{Au}{As}\right)$$

em que

105,99 = massa molar do carbonato de sódio;

116,88 = dobro da massa molar do cloreto de sódio;

C = concentração, em µg/mL, de cloreto de sódio na *Solução padrão*;

M = quantidade, em mg, de ceftazidima pó para solução injetável em cada mL da *Solução amostra*, baseada na quantidade usada para preparar a solução estoque e na diluição;

Au e As = absorbâncias da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, respectivamente.

Usar esta porcentagem, correspondente à substância anidra e isenta de carbonato de sódio, no cálculo do método **B. de Doseamento em Solução amostra 1.**

Conteúdo de arginina (se presente). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 206 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo diidroxipropano (diol) (3 µm a 10 µm) e uma pré-coluna de 50 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica (30 µm a 50 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1,15 g de fosfato de amônio monobásico em aproximadamente 800 mL de água. Ajustar o pH para $2,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água. Preparar mistura filtrada e desgaseificada de acetonitrila e da solução previamente descrita (750:250). Fazer ajustes, se necessário.

Solução padrão: dissolver quantidade de ceftazidima pentaidratada SQR e L-arginina SQR em água para obter solução com concentração de 0,2 mg/mL de cada substância.

Solução amostra: dissolver quantidade de amostra em água para obter solução com concentração de 0,2 mg/mL de ceftazidima.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O fator de cauda é de, no máximo, 4,0. A resolução entre os picos de ceftazidima e arginina é de, no mínimo, 6,0. Calcular a quantidade de arginina na amostra, segundo a expressão:

$$100 \left(\frac{Cs}{Cu} \right) \times \left(\frac{ru}{rs} \right)$$

em que

Cs = concentração, em mg/mL, de L-arginina SQR na *Solução padrão*;

Cu = concentração, em mg/mL, de ceftazidima pó para solução injetável na *Solução amostra*;

ru e rs = áreas sob os picos de arginina obtidas para a *Solução amostra* e para a *Solução padrão*, respectivamente.

Utilizar esta percentagem, correspondente à substância anidra e isenta de arginina, no cálculo do método **A.** de *Doseamento em Solução amostra 1*.

Limite de piridina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto.

Fase móvel: misturar acetonitrila, fosfato de amônio monobásico 0,25 M e água (300:100:600), ajustando o pH para $7,0 \pm 0,1$ com hidróxido de amônio. Filtrar em membrana com tamanho de poro igual ou inferior a 1 µm de diâmetro e degaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Tampão pH 7,0: dissolver 5,68 g de fosfato de sódio dibásico anidro e 3,63 g de fosfato de potássio monobásico em água para completar 1000 mL. Ajustar o pH com ácido fosfórico, se necessário.

Solução padrão: transferir cerca de 250 mg de piridina, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL e diluir em água. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL e diluir com *Tampão pH 7,0* para obter solução com concentração final de 25 µg/mL de piridina.

Solução amostra: transferir cerca de 660 mg de ceftazidima pó para solução injetável, previamente removida do frasco-ampola e pesada, para balão volumétrico de 100 mL e diluir com *Tampão pH 7,0*. Esta solução deve ser armazenada em local frio e utilizada dentro de, no máximo, uma hora.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos de piridina. O fator de cauda é de, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é de, no máximo, 3%. Calcular a quantidade de piridina na amostra, segundo a expressão:

$$10 \left(\frac{C}{W} \right) \times \left(\frac{ru}{rs} \right)$$

em que

C = concentração, em µg/mL, de piridina na *Solução padrão*;

W = peso, em mg, de ceftazidima pó para solução injetável;

ru e *rs* = áreas sob o pico de piridina obtidas para a *Solução amostra* e para a *Solução padrão*, respectivamente.

No máximo 0,4% de piridina são encontradas quando o pó para solução injetável contém carbonato de sódio; e no máximo 0,3% quando o pó para solução injetável contém arginina.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Secar cerca de 0,3 g da amostra, previamente pesada, em estufa, a 25 °C, sob pressão máxima de 5 mmHg, por quatro horas. Na amostra contendo arginina, a perda é de, no máximo, 12,5% do peso. Na amostra contendo carbonato de sódio, a perda é de, no máximo, 13,5% do peso. Na amostra contendo arginina, usar a percentagem de perda, *m*, para calcular a massa da substância dessecada e isenta de arginina, no resultado da *Solução amostra 1*, em *Doseamento*. Na amostra contendo carbonato de sódio, aquecer o resíduo, sob pressão máxima de 5 mmHg, a 100 °C por três horas, e calcular a percentagem total de peso perdido. Usar esse percentual, *m*, para calcular a massa da substância dessecada e isenta de carbonato de sódio, no resultado da *Solução amostra 1*, obtida no método **A.** de *Doseamento*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar o *método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,10 UE/mg de ceftazidima.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão pH 7,0: dissolver 42,59 g de fosfato de sódio dibásico anidro e 27,22 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH com ácido fosfórico, se necessário. Completar o volume para 1000 mL e homogeneizar.

Fase móvel: misturar 40 mL de acetonitrila e 200 mL de *Tampão pH 7,0* e diluir com água para obter volume final de 2 L. Filtrar com filtro de porosidade de 1 µm ou menos e desgaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Solução amostra 1: transferir quantidade da amostra, pesada com exatidão, equivalente a 250 mg de ceftazidima, para balão volumétrico de 250 mL. Diluir com água até completar o volume para obter a solução estoque. Proteger esta solução da luz. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL. Diluir com água para completar o volume e homogeneizar.

Solução amostra 2 (utilizada para os recipientes de dose única): reconstituir o pó de ceftazidima para solução injetável em água, conforme especificado no rótulo do medicamento. Retirar todo o conteúdo do recipiente utilizando uma agulha hipodérmica. Diluir quantitativamente a solução com água para obter uma solução final de 1 mg/mL. Proteger esta solução estoque da luz. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Diluir com água para completar o volume e homogeneizar.

Solução amostra 3 (utilizada quando o rótulo do medicamento estabelece a quantidade de ceftazidima em um volume da solução reconstituída): reconstituir o pó de ceftazidima para solução injetável em um volume de água, medido com exatidão, correspondente ao volume de solvente especificado no rótulo do medicamento. Diluir, quantitativamente, um volume desta solução, medido com exatidão, em água, para obter solução a 1 mg/mL. Proteger esta solução estoque da luz. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: transferir cerca de 29 mg de ceftazidima pentaidratada SQR, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL, contendo 2,5 mL de *Tampão pH 7,0*; misturar até completa dissolução. Diluir com água para completar o volume e homogeneizar. Proteger essa solução estoque da luz. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, transferir 5 mL dessa solução estoque para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Essa solução contém aproximadamente 100 µg/mL de ceftazidima.

Solução de resolução: preparar uma solução do isômero delta 3 de ceftazidima SQR a 0,1 mg/mL em *Tampão pH 7,0*. Imediatamente antes da injeção no cromatógrafo, misturar 1 mL dessa solução com 8 mL de água e 1 mL da solução estoque utilizada para preparar a *Solução padrão* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* e medir as áreas sob os picos. Para a *Solução amostra 2* e a *Solução amostra 3*, calcular a quantidade, em mg, de ceftazidima (C₂₂H₂₂N₆O₇S₂) na amostra analisada, segundo a expressão:

$$C \times \left(\frac{ru}{rs} \right)$$

em que

C = concentração, em µg/mL, de ceftazidima na *Solução padrão*;

ru e *rs* = áreas sob os picos obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*, respectivamente.

Para a *Solução amostra 1*, calcular a quantidade de ceftazidima dessecada e isenta de carbonato de sódio ou arginina numa amostra de ceftazidima pó para solução injetável, segundo a expressão:

$$25\,000 \left[\frac{C}{W} (100 - m - s) \right] \times \left(\frac{ru}{rs} \right)$$

em que

C = concentração, em µg/mL, de ceftazidima na *Solução padrão*;

W = quantidade, em mg, de ceftazidima pó para solução injetável usado para preparar a *Solução amostra 1*;

m = quantidade de perda por dessecação;

s = porcentagem de carbonato de sódio ou arginina presente na amostra;

ru e *rs* = áreas sob os picos obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*, respectivamente.

Calcular a quantidade, em mg, de ceftazidima retirada do recipiente de origem, ou na porção da solução reconstituída, segundo a expressão:

$$\left(\frac{L}{D} \right) \times C \times \left(\frac{ru}{rs} \right)$$

em que

L = valor rotulado, em mg, de ceftazidima no recipiente, ou no volume da solução reconstituída;

D = concentração, em µg/mL, de ceftazidima na *Solução amostra 2* ou na *Solução amostra 3*, baseado no valor rotulado do recipiente ou na porção da solução reconstituída, respectivamente, e na diluição.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo fabricante.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 2, para a camada base, e meio de cultura nº 1, para a camada de superfície.

Soluções amostra: preparar a solução estoque em água destilada. Preparar soluções da amostra diluída em *Tampão fosfato pH 6,0* com concentrações equivalentes a 100 µg/mL, 200 µg/mL e 400 µg/mL de ceftazidima.

Soluções padrão: preparar a solução estoque em água destilada. Preparar soluções diluídas de ceftazidima SQR em *Tampão fosfato pH 6,0* nas concentrações de 100 µg/mL, 200 µg/mL e 400 µg/mL.

Procedimento: adicionar 21 mL de meio de cultura n° 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL do meio de cultura n° 1 contendo o inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ceftazidima por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CETOCONAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de etila, álcool metílico, 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 dois minutos, completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): dissolver 10 mg de cetoconazol SQR em clorofórmio, completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cetoconazol SQR na concentração de 0,01% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 225 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e acetato de amônio a 0,5% (p/v) (95:5).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesado com exatidão, equivalente a 0,1 g de cetoconazol, para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir o filtrado até a concentração de 0,1 mg/mL, utilizando álcool metílico como solvente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cetoconazol SQR em álcool metílico e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CETOCONAZOL XAMPU

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 232 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 7,0: dissolver 2,8 g de fosfato de sódio dibásico em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 7,0 com ácido fosfórico.

Fase móvel: preparar uma mistura de acetonitrila, álcool metílico, tetraidrofurano e *Tampão fosfato pH 7,0* (390:95:15:500), acrescentando-se 2,5 mL de uma solução de hidróxido de tetrametilamônio a 25% (p/v) em álcool metílico. Filtrar e desgaseificar.

Solução amostra: transferir quantidade de xampu, pesada com exatidão, equivalente a 20 mg de cetoconazol, para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos para dissolver. Completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar em papel de filtro. Transferir 2,5 mL dessa preparação para um balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 1,5 mL de álcool metílico, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 10 mg de cetoconazol SQR e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de álcool metílico e agitar para dissolver. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir uma alíquota de 5 mL para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 1 mL de álcool metílico, completar o volume com água e homogeneizar.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas, da solução padrão, dos picos registrados é de, no máximo, 2%.

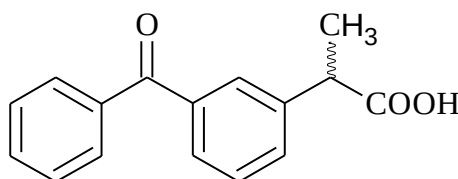
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ na amostra, a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CETOPROFENO*Ketoprofenum* $C_{16}H_{14}O_3$; 254,28

cetoprofeno; 01960

Ácido 3-benzoil- α -metilbenzenoacético

[22071-15-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{14}O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 94 °C a 97 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -1 a +1, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximo de absorção em 255 nm. A absorvância obtida em 255 nm é de 0,615 a 0,680.

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 233 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 3,5: dissolver 68,0 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para $3,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e *Tampão pH 3,5* (55:43:2).

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel* para obter solução a 200 µg/mL. Proteger esta solução da luz.

Solução padrão: dissolver quantidade de cetoprofeno SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* para obter solução a 200 µg/mL. Proteger esta solução da luz.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 2250 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico do cetoprofeno deve ser de, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 5,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do cetoprofeno, e medir as áreas correspondentes aos picos de impurezas. Calcular a porcentagem de cada impureza presente. No máximo 0,2% de cada impureza individual. A soma de todas as impurezas é de, no máximo, 1,0% da área sob o pico de cetoprofeno obtida com a *Solução amostra*.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60° C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra, previamente dessecada, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 25 mL de álcool etílico. Adicionar 25 mL de água e 0,5 mL de vermelho de fenol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Alternativamente, determinar o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 25,428 mg de C₁₆H₁₄O₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

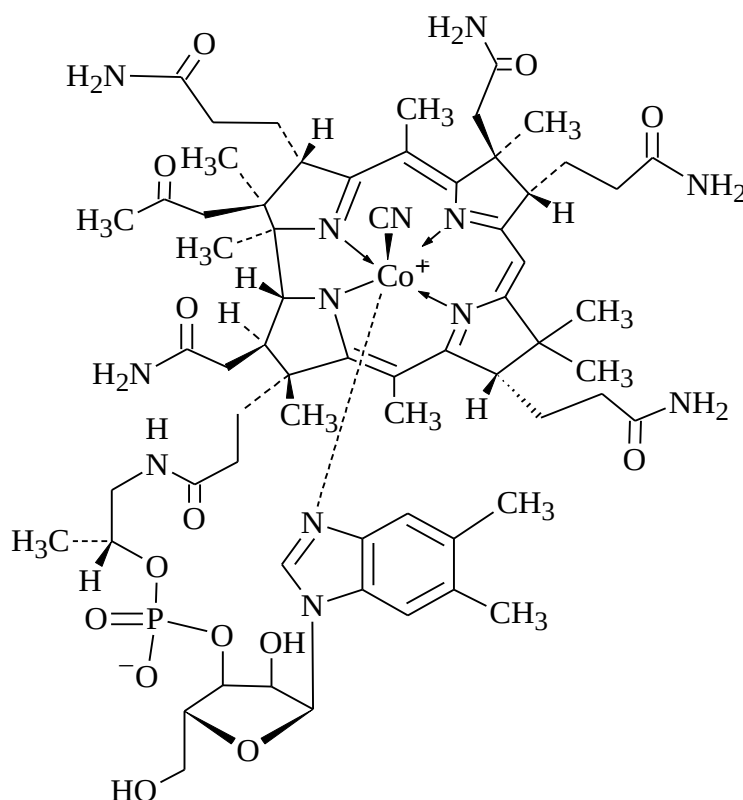
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

CIANOCOBALAMINA

Cyanocobalaminum



$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$; 1355,39
 cianocobalamina; 01984
 Cianeto de α -(5,6-Dimetilbenzimidazol-1-il) cobamida
 [68-19-9]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou cristais, vermelho-escuro.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água e álcool etílico 96%.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta e no visível (5.2.14), na faixa de 260 nm a 610 nm, de solução a 0,0025% (p/v) em água, há máximos de absorção em 278 nm, 361 nm e de 547 nm a 559 nm, idênticos aos observados no espectro da solução de cianocobalamina SQR, preparada de maneira idêntica.

B. Proceder ao abrigo da luz, conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica gel G como suporte, e mistura de amônia SR, álcool metílico e cloreto de metileno (9:30:45), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 2 mg/mL da amostra em mistura de álcool etílico e água (1:1).

Solução (2): solução a 2 mg/mL de cianocobalamina SQR em mistura de álcool etílico e água (1:1).

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

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 20,0 mg da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo 12,0%.

Substâncias relacionadas. Proceder ao abrigo da luz, conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 361 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 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e solução de fosfato de sódio dibásico a 1% (p/v) ajustada a pH 3,5 com ácido fosfórico (26,5:73,5). Utilizar em até 48 horas.

Solução (1): dissolver 10,0 mg da amostra em *Fase móvel*, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Utilizar em até uma hora.

Solução (2): transferir 3,0 mL da *Solução (1)*, diluir para 100 mL com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar em até uma hora.

Solução (3): transferir 5,0 mL da *Solução (1)*, diluir para 50 mL com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar em até uma hora.

Solução (4): dissolver 25,0 mg da amostra em 10 mL de água e aquecer levemente se necessário. Esfriar. Adicionar a esta solução 5 mL de cloramina a 0,1% (p/v), 0,5 mL de ácido clorídrico 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Homogeneizar a solução e aguardar por cinco minutos. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com *Fase móvel* e injetar imediatamente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o triplo do tempo de retenção do pico principal. A soma de todas as áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico do solvente, é de, no máximo, a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (3%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a com a *Solução (3)* (0,1%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresentar resolução, entre os dois picos principais, de no mínimo 2,5 e se, no cromatograma obtido com a *Solução (3)*, a relação sinal/ruído for superior a 5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,4 UE/ μ g de cianocobalamina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e dissolver em água. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 361 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

CIANOCOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta e no visível **(5.2.14)**, na faixa de 300 nm a 550 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, há máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão. A razão entre os valores de absorvância medidos em 361 nm e 550 nm está compreendida entre 3,15 e 3,40.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,4 UE/ μ g de cianocobalamina.

DOSEAMENTO

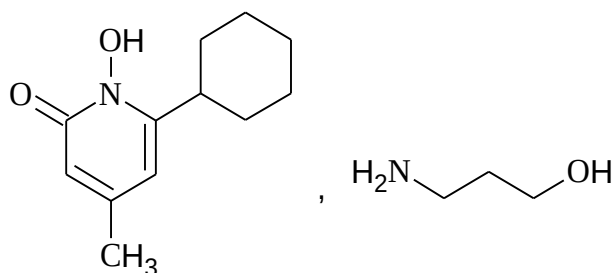
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,3 mg de cianocobalamina para balão volumétrico e diluir em água até concentração de 0,003% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 361 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ na solução injetável a partir das leituras obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de dose simples de vidro tipo I, à temperatura ambiente e protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CICLOPIROX OLAMINA*Ciclopirox olaminum*C₁₂H₁₇NO₂.C₂H₇NO; 268,36

ciclopirox olamina; 09336

6-Cicloexil-1-hidroxi-4-metil-2(1*H*)-piridinona com 2-aminoetanol (1:1)

[41621-49-2]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 101,5% de ciclopirox olamina (C₁₂H₁₇NO₂.C₂H₇NO), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou amarelo pálido.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, muito solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, água e álcool etílico (10:15:75), como fase móvel. Preparar duas placas. Aplicar, separadamente, à cada placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir 25 mg da amostra, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 10 mL e dissolver com álcool metílico. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução (2): transferir 25 mg de ciclopirox olamina SQR para balão volumétrico de 10 mL e dissolver com álcool metílico. Completar o volume com álcool metílico e e homogeneizar.

Antes de desenvolver o cromatograma, eluir as placas com uma mistura de amônia 13,5 M, água e álcool etílico (10:15:75). A mistura deve migrar até o topo da placa. Deixar as placas secarem à temperatura ambiente durante cinco minutos. Após a aplicação da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, desenvolver os cromatogramas. Remover a placa, deixar secar ao ar durante 10 minutos. Examinar uma das placas sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em álcool metílico. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a outra placa

com ninidrina SR e aquecer a 110 °C até o aparecimento das manchas. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 8,0 a 9,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, sob pressão reduzida. No máximo 1,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dissolver 0,2 g da amostra, previamente dessecada, em 2 mL de álcool metílico. Adicionar 38 mL de água, agitar e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Fazer o branco e efetuar as correções necessárias. Padronizar a solução de hidróxido de sódio 0,1 M utilizando 0,1 g de ácido benzoico, previamente pesado, e realizando a titulação nas condições descritas acima. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 12,212 mg de ácido benzoico (C₇H₆O₂). Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 26,84 mg de ciclopirox olamina (C₁₂H₁₇NO₂.C₂H₇NO).

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Candida albicans ATCC 10231.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril, para padronização do inóculo, e meio de cultura n° 19, para a camada inoculada.

Soluções amostra: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir para obter as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando tampão fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

Soluções padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir para obter as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando tampão fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

Procedimento: adicionar 8 mL de meio de cultura n° 19, inoculado à 1% com a suspensão padronizada do micro-organismo, em cada placa, esperar solidificar e proceder conforme descrito em *Ensaio*

microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1), utilizando cilindros. Calcular a potência da amostra em µg de ciclopirox olamina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

CICLOPIROX OLAMINA SOLUÇÃO TÓPICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ciclopirox olamina ($C_{12}H_{17}NO_2.C_2H_7NO$).

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0008% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos, idênticos aos observados no espectro de ciclopirox olamina SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: Candida albicans ATCC 10231.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura n° 19, para a camada inoculada.

Tampão fosfato pH 7,2, estéril: misturar 250 mL de fosfato de potássio monobásico 0,2 M e 175 mL de hidróxido de sódio 0,2 M. Completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar. Esterilizar a solução por 20 minutos em autoclave a 121 °C.

Soluções amostra: transferir, com auxílio de pipeta volumétrica, volume equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com dimetilsulfóxido e homogeneizar. Diluir para obter as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato pH 7,2, estéril* como diluente.

Soluções padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL e dissolver com o auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir para obter as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato pH 7,2, estéril* como diluente.

Procedimento: adicionar 8 mL de meio de cultura n° 19, inoculado a 1% com a suspensão padronizada do micro-organismo, em cada placa, esperar solidificar e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Calcular a quantidade, em µg de ciclopirox olamina na amostra, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 300 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), capeada, mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (50:50).

Solução amostra: transferir volume equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver com dimetilsulfóxido, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: transferir 25 mg de ciclopirox olamina SQR para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver com dimetilsulfóxido, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Procedimento de derivatização: transferir, separadamente, 2 mL da *Solução padrão* para tubo de ensaio de 10 mL. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 0,2 mL de sulfato de dimetila. Agitar em vórtex. Colocar em banho-maria a 37 °C, por 15 minutos. Acrescentar 0,2 mL de trietilamina. Agitar em vórtex. Diluir a solução resultante com *Fase móvel*, até a concentração de 40 µg/mL. Repetir o mesmo procedimento utilizando 2 mL de *Solução amostra*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* após o processo de derivatização, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de ciclopirox olamina (C₁₂H₁₇NO₂.C₂H₇NO) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

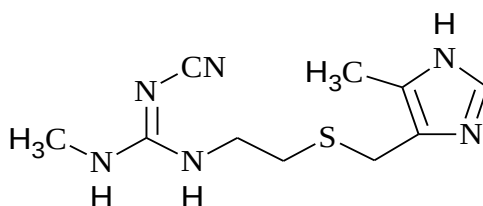
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CIMETIDINA

Cimetidinum



$C_{10}H_{16}N_6S$; 252,34

cimetidina; 02073

N-Ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[4-metil-1*H*-imidazol-5-il) metil]tio]etil]guanidina
[51481-61-9]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de $C_{10}H_{16}N_6S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, solúvel em álcool etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 139 °C a 144 °C. Se necessário, dissolver a substância em álcool isopropílico, evaporar até secar e determinar novamente a faixa de fusão.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cimetidina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,0012% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em 218 nm, idêntico ao observado no espectro de cimetidina SQR, preparado de maneira idêntica.

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).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, álcool metílico e acetato de etila (15:20:65), como fase móvel. Saturar a cuba, por 15 minutos, com o vapor da fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de álcool metílico.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool metílico.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool metílico e diluir 20 mL desta solução para 100 mL com álcool metílico.

Solução (4): diluir 5 mL da *Solução (3)* para 10 mL com álcool metílico.

Solução (5): diluir 5 mL da *Solução (4)* para 10 mL com álcool metílico.

Solução (6): dissolver 10 mg de cimetidina SQR em 2 mL de álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em corrente de ar, examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou deixar sob vapor de iodo até obter o máximo contraste das manchas. Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)* (5%) não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,001%) e, no máximo, duas manchas podem ser mais intensas que a mancha principal obtida com a *Solução (4)* (0,0005%). Para que o ensaio seja válido, o cromatograma obtido com a *Solução (5)* deve apresentar mancha nitidamente visível.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra em 60 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,234 mg de $C_{10}H_{16}N_6S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 200 mL de álcool metílico, 0,3 mL de ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em uma mistura de álcool metílico e água (1:4). Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o

mesmo solvente e homogeneizar, obtendo solução a 0,4 mg/mL. Realizar diluições sucessivas até concentração de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como diluente.

Solução padrão: dissolver quantidade de cimetidina SQR, pesada com exatidão, em uma mistura de álcool metílico e água (1:4), de modo a obter uma solução a 0,1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 8 µg/mL.

A eficiência da coluna deve ser de, no mínimo, 1000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₀H₁₆N₆S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antagonista do receptor H₂.

CIMETIDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{16}N_6S$.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 218 nm, idêntico ao observado no espectro de cimetidina SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 15 minutos.

Procedimento: retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir com ácido sulfúrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 218 nm **(5.2.14)**, utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de cimetidina ($C_{10}H_{16}N_6S$) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cimetidina SQR, na concentração de 0,0005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{16}N_6S$ se dissolvem em 15 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cimetidina para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,0012% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 218 nm, utilizando ácido

clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{16}N_6S$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cimetidina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 40 mg de cimetidina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

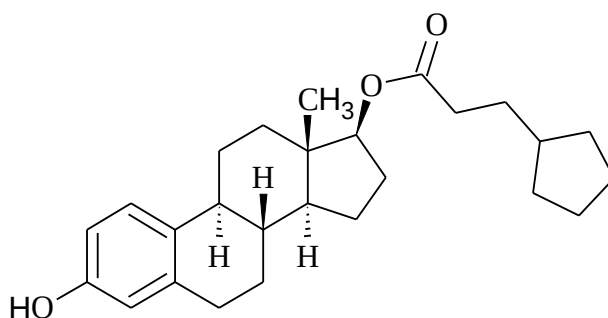
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{16}N_6S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CIPIONATO DE ESTRADIOL*Estradioli cypionas* $C_{26}H_{36}O_3$; 396,57

cipionato de estradiol; 03599

17 β -ciclopentanopropionato de estradiol

[313-06-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de cipionato de estradiol ($C_{26}H_{36}O_3$), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Insolúvel em água, solúvel em álcool etílico e moderadamente solúvel em óleos vegetais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 149 °C a 153 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +39 a +44. Determinar em solução a 20,0 mg/mL em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,010% (p/v) em álcool etílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de cipionato de estradiol SQR, preparado de maneira idêntica. As absorvâncias das soluções em 280 nm diferem, no máximo, 3%, quando calculadas em relação à substância dessecada.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,2%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,84 UE/mg de cipionato de estradiol.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução aquosa de nitrato de amônio 2,7 g/L e acetonitrila (20:80).

Solução amostra: usar 10 mg da amostra, pesada com exatidão, e preparar solução conforme procedimento descrito em *Solução padrão*.

Solução padrão: transferir 10 mg de cipionato de estradiol SQR, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com tetraidrofurano e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*.

O desvio padrão relativo das áreas de cinco replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de cipionato de estradiol (C₂₆H₃₆O₃) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

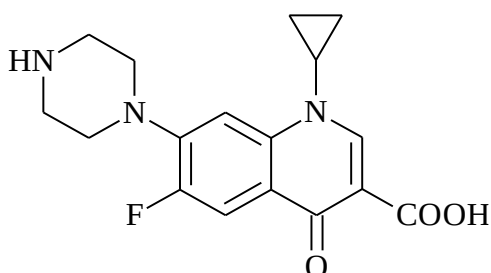
Em recipientes bem fechados e resistentes a luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Estrogênio.

CIPROFLOXACINO*Ciprofloxacinum* $C_{17}H_{18}FN_3O_3$; 331,34

ciprofloxacino; 02137

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4 dihidroquinoléina-3-carboxílico
[85721-33-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino quase branco a amarelo-claro, ligeiramente higroscópico.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Solúvel em ácido acético diluído, muito pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observadas no espectro de ciprofloxacino SQR, preparado de maneira idêntica.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 2,5% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M é límpida a ligeiramente opalescente (5.2.25).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o percentual de cada impureza de ciprofloxacino presente. No máximo 0,2% para o análogo ciprofloxacino etilenodiamina ou qualquer outra impureza individual. No máximo 0,5% para impurezas totais.

Limite de ácido fluoroquinolônico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, acetonitrila e hidróxido de amônio (4:4:1:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): transferir 5 mg de ácido fluoroquinolônico para balão volumétrico de 50 mL contendo 0,05 mL de hidróxido de amônio 6 M, completar o volume com água e homogeneizar

Solução (2): transferir 2 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com água e homogeneizar

Solução (3): obter solução amostra com concentração de 10 mg/mL de ciprofloxacino em ácido acético 0,1 M.

Colocar em uma câmara adequada um recipiente contendo hidróxido de amônio, juntamente com a placa. Após 15 minutos, transferir a placa para a cuba cromatográfica. Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha secundária obtida com a *Solução (3)* possui, no máximo, igual intensidade e tamanho em relação à mancha principal obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Sulfato. Preparar *Solução padrão* a 18,1 µg/mL de sulfato de potássio em álcool a 30% (v/v) (10 µg/mL de sulfato). Preparar *Solução amostra* adicionando 0,5 g de ciprofloxacino em 5,0 mL de ácido acético 2 M e 15 mL de água. Transferir para dois tubos de Nessler 1,5 mL da *Solução padrão*, adicionar, sob agitação contínua, 1 mL de solução de cloreto de bário a 25% (p/v) e aguardar por um minuto. Para um dos tubos, transferir 15 mL da *Solução padrão* e 0,5 mL de ácido acético a 30% (v/v), e agitar. No segundo tubo, adicionar 15 mL da *Solução amostra* e 0,5 mL de ácido acético a 30% (v/v) e agitar. A turbidez no tubo contendo a *Preparação amostra* é, no máximo, igual à apresentada pela *Solução padrão* (0,04%).

Cloretos (5.3.2.1). Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*, exceto que a *Preparação padrão* e a *Preparação amostra* não devem ser diluídas para 50 mL. No máximo 0,02% (200 ppm).

Preparação amostra: dissolver 0,5 g da amostra em 30 mL de água e filtrar em filtro de papel isento de cloro. Transferir 15 mL do filtrado para um tubo de 50 mL.

Preparação padrão: preparar solução a 8,2 µg/mL de cloreto de sódio (5 µg/mL de cloreto). Transferir 10 mL para um segundo tubo de 50 mL, adicionar 5,0 mL de água e agitar.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 120 °C, sob pressão reduzida, por seis horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%. Quando indicado para a preparação de suspensão oral de ciprofloxacino, no máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,5 UE/mg de ciprofloxacino.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e ácido fosfórico 0,0125 M com pH previamente ajustado para $2,5 \pm 0,1$ com trietilamina (13:87).

Solução amostra: obter solução a 0,1 mg/mL de ciprofloxacino em *Fase móvel*.

Solução padrão: obter solução de 0,1 mg/mL de ciprofloxacino SQR em *Fase móvel*.

Solução de resolução: preparar solução contendo análogo de ciprofloxacino etilenodiamina SQR a 250 µg/mL em *Fase móvel*. Transferir 1 mL da solução para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Solução padrão* e homogeneizar.

Injetar 25 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 2500 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,7 para o análogo de ciprofloxacino etilenodiamina e de 1,0 para ciprofloxacino. O fator de cauda é de, no máximo, 2,5. A resolução entre o pico do análogo de ciprofloxacino etilenodiamina e o pico de ciprofloxacino é de, no mínimo, 5,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao ciprofloxacino. Calcular o teor de ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$). Ciprofloxacino solução injetável é uma solução de ciprofloxacino em água para injetáveis, em solução de glicose a 5% (p/v) ou de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), preparada com ácido láctico.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, hidróxido de amônio e acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, previamente saturada por 15 minutos em atmosfera de amônia, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir volume da solução injetável em água de forma a obter solução com concentração de cerca de 0,05% (p/v) de ciprofloxacino.

Solução (2): solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR em água na concentração de 0,05% (p/v). Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 366 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,5 a 4,6.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de impureza ciprofloxacino etilenodiamina. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Calcular a porcentagem de impureza, a partir do cromatograma obtido com a *Solução amostra*, segundo a expressão:

$$100 \times [0,7 R_i / (0,7 R_i + R_c)]$$

em que

0,7 = fator de resposta entre a impureza e o ciprofloxacino;

R_i = resposta do pico da impureza;

R_c = resposta do pico de ciprofloxacino.

No máximo 0,5%.

Limite de ácido láctico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 208 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina de troca iônica constituída de copolímero de estireno-divinilbenzeno sulfonado na forma hidrogenada (7 µm a 11 µm), 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 SQR em água.

A eficiência da coluna deve ser de, no mínimo, 5000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de ácido láctico (C₃H₆O₃) por mililitro da solução injetável, segundo a expressão:

$$\left(\frac{90,08}{112,07}\right) \times (C) \times \left(\frac{R_a}{R_p}\right)$$

em que

90,08 e 112,07 = massas molares do ácido láctico e do lactato de sódio, respectivamente;

C = concentração, em mg/mL, da solução de lactato de sódio SQR;

R_a e R_p = respostas dos picos obtidos com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*, respectivamente.

O valor obtido está entre 0,288 mg e 0,352 mg de C₃H₆O₃ por mg de ciprofloxacino rotulado.

Limite de glicose. Transferir 50 mL da solução injetável para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 0,2 mL de hidróxido de amônio 6 M, completar o volume com água e homogeneizar. Determinar o ângulo de rotação (α), em tubo de 200 mm a 25 °C (5.2.8). A quantidade, em gramas, de glicose monoidratada (C₆H₁₂O₆.H₂O) em 100 mL de solução injetável é calculada segundo a expressão:

$$2 \times (1,0425 \times \alpha)$$

O valor obtido está entre 4,75 e 5,25 g de C₆H₁₂O₆.H₂O por 100 mL de solução injetável.

Limite de cloreto de sódio. Transferir 10 mL da solução injetável para erlenmeyer, diluir com água até aproximadamente 150 mL, adicionar 1,5 mL de cromato de potássio SR e titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV 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 (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Usar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 1,76 UE/mL de ciprofloxacino.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir a solução injetável, em água, de modo a obter concentração de cerca de 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino. Utilizar cloridrato de ciprofloxacino SQR para preparar a solução padrão, utilizando o mesmo solvente. As soluções devem ser mantidas ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de ciprofloxacino (C₁₇H₁₈FN₃O₃) na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,025 M, com pH previamente ajustado para $3,0 \pm 0,1$ com trietilamina e acetonitrila (87:13).

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 30 mg de cloridrato de ciprofloxacino SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvel* como solvente, para obter concentração de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

Solução de resolução: dissolver em uma porção da *Solução padrão* quantidade da impureza ciprofloxacino etileno-diamina SQR (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-di-hidro-4-oxo-7-2[2-(amino)-3-quinolino carboxílico] para obter solução a 0,25 mg/mL.

A eficiência da coluna deve ser de, no mínimo, 10 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,7 para a impureza da *Solução de resolução* e 1,0 para o ciprofloxacino. A resolução entre o pico da impureza e o do ciprofloxacino é de, no mínimo, 6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para a manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo, e meio de cultura nº 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Soluções amostra: transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando *Solução 2 (tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Soluções padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando *Solução 2 (tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 11 em uma placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Adicionar aos cilindros 0,1 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e as *Soluções amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CITALOPRAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{21}FN_2O$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução a 0,001% (p/v) de citalopram em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de citalopram SQR, preparado de maneira idêntica.

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

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de água, álcool butílico e ácido acético (15:12:3) como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência. Após desprezar a camada orgânica, aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de citalopram para um béquer, adicionar 7 mL de água e submeter a banho de ultrassom à temperatura ambiente por 10 minutos. Adicionar 3 mL do mesmo solvente, agitar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 1 mg/mL de citalopram SQR em água.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar solução com concentração final de 40 µg/mL.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota de 10 mL do meio de dissolução e filtrar em filtro quantitativo. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Bromidrato de citalopram*, utilizando as alíquotas filtradas como *Solução amostra*. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{21}FN_2O$ dissolvida no meio, comparando as áreas sob os picos obtidos com a área sob o pico de uma solução de citalopram SQR na concentração de 22 µg/mL, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{21}FN_2O$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de citalopram com auxílio de 30 mL de ácido clorídrico 0,1 M para balão volumétrico de 50 mL. Submeter a banho de ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar. Diluir, com o mesmo solvente, para obter concentração final de 0,001% (p/v). Preparar a solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{21}FN_2O$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Bromidrato de citalopram*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de citalopram para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 40 mL de água, com pH ajustado para 1,85 com ácido fosfórico a 10% (p/v). Submeter a banho de ultrassom à temperatura ambiente por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir alíquota de 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com água com pH ajustado para 1,85 com ácido fosfórico a 10% (p/v) e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{21}FN_2O$, nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em água, há máximo de absorção em 300 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de cisplatina SQR, preparado de maneira idêntica.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de tricloroaminoplatinato. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 209 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de amônio quaternário, fortemente básicos, para troca aniônica (10 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: preparar solução de sulfato de amônio a 0,04% (p/v) em água. O pH dessa solução é de $5,8 \pm 0,1$. Ajustar a força iônica, se necessário, para atender aos requisitos de adequabilidade do sistema. Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): diluir a solução injetável, se necessário, em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de tricloroaminoplatinato de potássio SQR em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de tricloroaminoplatinato a 0,0015% (p/v).

Injetar replicatas de 20 μL da *Solução (2)*. A resolução entre o pico de cloreto de sódio e o pico de tricloroaminoplatinato é de, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente ao tricloroaminoplatinato obtida no cromatograma da *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (3%).

Limite de transplatina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de troca catiônica, fortemente ácidos (10 μm), mantida à temperatura de 45 °C e fluxo da *Fase móvel* de

2,0 mL/minuto por 30 minutos, de 0,5 mL/minuto por mais 30 minutos e novamente de 2 mL/minuto por 30 minutos.

Fase móvel: preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 2,5% (p/v) em água e ajustar o pH para 3,2 com ácido fosfórico. Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): solução de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (2): solução de tioureia a 0,5% (p/v) em água.

Solução (3): solução de cisplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (4): diluir a solução injetável, se necessário, em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

Solução (5): transferir 10 mL de *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 25 mg de cisplatina SQR, pesada com exatidão. Adicionar 25 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), agitar por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (6): misturar 5 mL da *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL da *Solução (4)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Solução (7): misturar 5 mL de *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL da *Solução (5)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Solução (8): misturar 10 mL da *Solução (1)* com 10 mL da *Solução (3)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (7)* e da *Solução (8)*. A eficiência da coluna, determinada para o pico correspondente à transplatina no cromatograma da *Solução (7)*, é de, no mínimo, 2500 pratos teóricos. Os tempos de retenção para transplatina e cisplatina, obtidos no cromatograma da *Solução (8)*, são de, aproximadamente, cinco minutos e nove minutos, respectivamente. Se necessário, fazer ajustes na composição da *Fase móvel* e re-condicionar a coluna. A resolução entre cisplatina e transplatina, no cromatograma da *Solução (8)*, é de, no mínimo, 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos do padrão de transplatina no cromatograma da *Solução (7)* é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (6)* e da *Solução (7)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente à transplatina obtida no cromatograma da *Solução (6)* não é maior que a área sob o pico de transplatina obtida no cromatograma da *Solução (7)* (2%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 2,0 UE/mg de cisplatina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos amino (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (90:10). Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,1% (p/v).

Solução (2): solução de cisplatina SQR a 0,1% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (3): solução de cisplatina SQR a 0,05% (p/v) e de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Injetar 10 µL da *Solução (3)*. A resolução entre os picos de cisplatina e transplatina é de, no mínimo, 3,5. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas é de, no máximo, 2,0%.

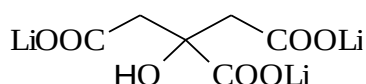
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz. Não deve ser refrigerado.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CITRATO DE LÍTIO*Lithii citras* $C_6H_5Li_3O_7$; 209,92

citrato de lítio; 09575

Sal de lítio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[919-16-4]

 $C_6H_5Li_3O_7 \cdot 4H_2O$; 281,98

citrato de lítio tetraidratado; 11385

Sal de lítio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:4)

[6080-58-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_6H_5Li_3O_7$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon citrato (5.3.1.1).

B. Diluir 3 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* em 10 mL de água. Adicionar 3 mL de periodato férrico de potássio SR. Deve ser formado um precipitado branco ou branco-amarelado.

C. Quando umedecido com ácido clorídrico e submetido à chama não luminosa, desenvolve coloração vermelha.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Pesar 10 g da amostra e dissolver em água isenta de dióxido de carbono. Diluir para 100 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Não é necessário mais que 0,2 mL de ácido clorídrico 0,1 M ou 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M para promover a viragem do indicador.

Carbonatos. Adicionar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido acético 6 M. É produzida uma leve efervescência.

Oxalatos. Pesar 0,5 g da amostra e dissolver em 4 mL de água, adicionar 3 mL de ácido clorídrico e 1 g de zinco granulado e aquecer em banho-maria por um minuto. Deixar em repouso por dois minutos, transferir o líquido para um tubo de ensaio contendo 0,25 mL de cloridrato de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para uma proveta e adicionar igual volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio SR. Agitar e deixar em repouso

durante 30 minutos. Nenhuma coloração rosa desenvolvida é mais intensa que a do padrão preparado em paralelo da mesma maneira utilizando 4 mL de ácido oxálico 0,005% (p/v). No máximo 0,03% (300 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar 3,55 g da amostra e adicionar 40 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Pesar 2,4 g da amostra e adicionar 40 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,05% (500 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir para 25 mL com água. No máximo 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,1 g da amostra, deixando em agitação por 15 minutos antes de iniciar a titulação. A forma tetraidratada deve conter entre 24,0% e 27,0% de água.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 80 mg da amostra, adicionar 50 mL de ácido acético glacial, aquecer até aproximadamente 50 °C e esfriar. Adicionar 0,25 mL de 1-naftolbenzeína SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem do indicador de amarelo para verde. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,997 mg de $C_6H_5Li_3O_7$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

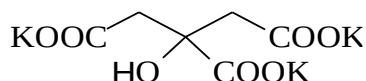
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo

CITRATO DE POTÁSSIO*Kalii citras* $C_6H_5K_3O_7$; 306,39

citrato de potássio; 02181

Sal de potássio do ácido 2-hidroxi-1,2,3- propanotricarboxílico (3:1)

[866-84-2]

 $C_6H_5K_3O_7.H_2O$; 324,41

citrato de potássio monoidratado; 09373

Sal de potássio do ácido 2-hidroxi-1,2,3- propanotricarboxílico hidratado (3:1:1)

[6100-05-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_6H_5K_3O_7$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó granuloso, branco, ou cristais incolores.

Solubilidade. Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

B. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon citrato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Alcalinidade. A solução, de 1 g da amostra em 20 mL de água, é alcalina ao papel de tornassol. Adicionar à solução 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M e uma gota de fenolftaleína SI. A solução não adquire coloração rosa.

Oxalatos. Dissolver 0,5 g da amostra em 4 mL de água, adicionar 3 mL de ácido clorídrico, 1 g de zinco granulado e aquecer em banho-maria por um minuto. Deixar em repouso por dois minutos, transferir o sobrenadante para tubo contendo 0,25 mL de cloreto de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para frasco graduado, adicionar o mesmo volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Qualquer coloração rosa produzida não é mais intensa do que a da preparação padrão obtida nas mesmas condições, utilizando 4 mL de ácido oxálico a 0,005% (p/v). No máximo 0,03% (300 ppm).

Sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica* (5.2.13.2). Dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Preparar a solução padrão utilizando

solução padrão de sódio (200 ppm Na). Diluir se necessário. Medir a intensidade de emissão em 589 nm. No máximo 0,3% (3000 ppm).

Tartarato. Em tubo de ensaio, adicionar 1 g da amostra, 1,5 mL de água e 1 mL de ácido acético 6 M. Arranhar a parede do tubo com bastão de vidro. Não ocorre formação de precipitado cristalino.

Cálcio (5.3.2.7). Diluir 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 15 mL com ácido acético diluído e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 5 mL da *Solução padrão de cálcio (10 ppm)* e 10 mL de água. No máximo 0,01% (100 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 7 g da amostra. No máximo 0,005% (50 ppm).

Ferro (5.3.2.1). Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, não havendo a necessidade de ajustar o pH. No máximo 0,001% (10 ppm).

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 uma hora. Resfriar rapidamente. A coloração da solução não é mais intensa do que a da mistura de 75 mL da *Solução padrão de cor SC F (5.2.12)* e 25 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v) ou a mistura de 15 mL da *Solução padrão de cor SC O* e 85 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 180 °C por quatro horas. Entre 3% e 6%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver, aproximadamente, 0,2 g da amostra, pesada com exatidão, em 25 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até viragem para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 10,213 mg de $C_6H_5K_3O_7$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

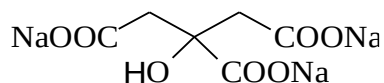
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiurólítico, antiácido.

CITRATO DE SÓDIO

Natrii citras



$C_6H_5Na_3O_7$; 258,07

citrato de sódio; 02182

Sal de sódio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[68-04-2]

$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$; 294,10

citrato de sódio di-hidratado; 02183

Sal de sódio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:2)

[6132-04-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_6H_5Na_3O_7$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais brancos.

Solubilidade. A forma hidratada é facilmente solúvel em água e muito solúvel em água ebulição; insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Uma solução 1:20 satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. Uma solução 1:20 satisfaz às reações do íon citrato (5.3.1.1).

C. Após incineração, resulta em resíduo alcalino que efervesce quando tratado com ácido clorídrico diluído.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Uma solução de 1 g da amostra em 20 mL de água é alcalina ao papel de tornassol, mas após a adição de 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, não se produz cor rosa por uma gota de fenolftaleína SI.

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

Tartarato (5.3.1.1). Dissolver 1 g da amostra em 2 mL de água, adicionar 1 mL de acetato de potássio SR e 1 mL de ácido acético 6 M. Atritar a parede do tubo com um bastão de vidro; não se forma precipitado cristalino.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar a 180 °C por 18 horas. Para a forma anidra, no máximo, 1% e, para a forma hidratada, no máximo entre 10% e 13%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 350 mg da amostra, previamente dessecada, transferir para béquer de 250 mL e dissolver em 100 mL de ácido acético glacial. Agitar até dissolver completamente. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

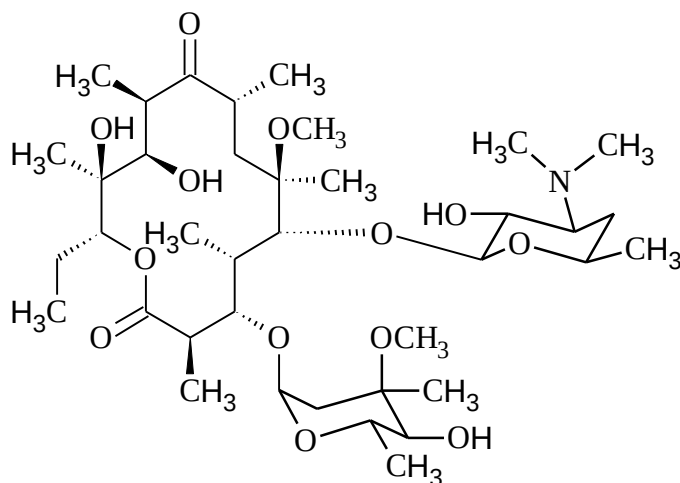
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Alcalinizante sistêmico.

CLARITROMICINA

Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$; 747,95
 claritromicina; 02200
 6-O-Metileritromicina
 [81103-11-9]

Contém, no mínimo, 960 µg e, no máximo, 1020 µg de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), por miligrama em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em acetonitrila e pouco solúvel em álcool etílico absoluto e álcool metílico. Pouco solúvel em tampões fosfato com pH entre 2,0 e 5,0.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): entre -87 e -97, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em clorofórmio, a 20 °C.

Faixa de fusão (5.2.2): 217 °C a 225 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

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

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

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 7,5 a 10,0. Determinar em suspensão a 0,2% (p/v) em mistura de água e álcool metílico (19:1).

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

Água (5.2.20.1). No máximo 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. Umedecer a amostra com 2 mL de ácido nítrico e cinco gotas de ácido sulfúrico. No máximo 0,3%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (65:35). Ajustar o pH para 4,0 utilizando ácido fosfórico, se necessário.

Solução amostra: transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 35 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: transferir 50 mg de claritromicina SQR para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 35 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃) por miligrama da amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CLARITROMICINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$). Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para a uniformidade de conteúdo. Proceder conforme descrito em *Doseamento*, utilizando a solução descrita a seguir como *Solução amostra*. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de fosfato de potássio monobásico 0,067 M (se necessário, ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico) e aguardar desintegração total do comprimido. Acrescentar 130 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir volume equivalente a 5 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão acetato de sódio 0,1 M pH 5,0, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em *Fase móvel*, de modo a obter concentração de aproximadamente 0,02% (p/v). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{38}H_{69}NO_{13}$ dissolvida no meio, a partir da potência da claritromicina SQR e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{38}H_{69}NO_{13}$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 110 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo 6%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Clarithromicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de claritromicina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, obtendo solução a 200 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃) nos comprimidos a partir da potência da claritromicina SQR e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

CLARITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$). Pode conter agentes dispersantes, diluentes, conservantes e aromatizantes.

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

pH (5.2.19). 4,0 a 5,4. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico 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 álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 60 minutos, agitando regularmente. Esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão estoque: transferir 50 mg de claritromicina SQR para balão volumétrico de 25 mL, acrescentar 20 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar, de modo a obter solução a 2 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*. Homogeneizar.

A eficiência da coluna, determinada a partir das respostas obtidas para a claritromicina com a *Solução padrão*, é de, no mínimo, 750 pratos teóricos/coluna. O fator de cauda está compreendido entre 1,0 e 1,7 e o fator de retenção está compreendido entre 2,5 e 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 2,0%.

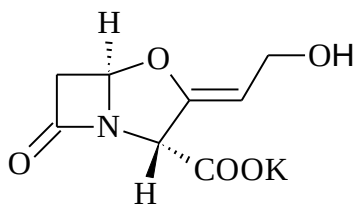
Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃) na suspensão oral reconstituída a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLAVULANATO DE POTÁSSIO*Kalii clavulanas* $C_8H_8KNO_5$; 237,25

clavulanato de potássio; 00137

Sal de potássio do ácido (2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hidroxi-etilideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)
[61177-45-5]

Contém, no mínimo, 75,5% e, no máximo, 92,0% de ácido clavulânico ($C_8H_8KNO_5$), em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

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

| **Solubilidade.** Muito solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +53 a +63, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,1% (p/v) em tampão fosfato pH 7,0, há máximo de absorção em 278 nm. A absorvância em 278 nm é de aproximadamente 0,40.

C. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,5 a 8,0. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

Eluente B: mistura de álcool metílico e *Eluente A* (50:50).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 4	100	0	isocrática
4 – 15	100 → 50	0 → 50	gradiente linear
15 – 18	50	50	isocrática
18 – 24	50 → 100	50 → 0	gradiente linear
24 – 39	100	0	isocrática

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

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Eluente A*.

Solução (3): dissolver 10 mg de clavulanato de lítio SQR e 10 mg de amoxicilina tri-hidratada SQR em *Eluente A*, completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* é de, no máximo, o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (2,0%) e a área sob nenhum pico é maior que aquela do pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar resolução entre os picos de clavulanato e amoxicilina de, no mínimo, 13.

Limite de aminas alifáticas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 50 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C nos primeiros sete minutos, 35 °C a 150 °C de sete minutos a 10,8 minutos, e 150 °C de 10,8 minutos a 25,8 minutos; temperatura do injetor de 200 °C; temperatura do detector de 250 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 8,0 mL/minuto.

Solução de padrão interno: dissolver 50 µL de 3-metil-2-pentanona em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução amostra: transferir 1 g da amostra para tubo de centrífuga e adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, 5 mL de hidróxido de sódio 2 M, 10 mL de água, 5 mL de álcool isopropílico e 5 g de cloreto de sódio. Agitar vigorosamente durante um minuto e centrifugar para a separação das camadas.

Solução padrão: dissolver 80 mg de cada uma das aminas: 1,1-dimetiletilamina, dietilamina, tetrametiletilenodiamina, 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, *N,N'*-di-isopropiletilenodiamina e 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina) em ácido clorídrico 2 M e diluir para 200 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução obtida para tubo de centrífuga e adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, 10 mL de hidróxido de sódio 2 M, 5 mL de álcool isopropílico e 5 g de cloreto de sódio. Agitar vigorosamente durante um minuto e centrifugar para a separação das camadas.

Injetar, separadamente, 1 µL da camada superior da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. O tempo de retenção de 3-metil-2-pentanona é de, aproximadamente, 11,4 minutos. Os tempos de retenção relativos das aminas em relação a 3-metil-2-pentanona são de cerca de 0,55 para 1,1-dimetiletilamina, 0,76 para dietilamina, 1,07 para tetrametiletilenodiamina, 1,13 para 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, 1,33 para *N,N'*-di-isopropiletilenodiamina e 1,57 para 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina).

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da camada superior da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo 0,2% de aminas alifáticas.

Água (5.2.20.1). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 1,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril ou quando essa for destinada para a produção de preparações parenterais, a amostra cumpre com os testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,03 UE/mg de clavulanato de potássio.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto.

Tampão pH 4,4: dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para $4,4 \pm 0,1$ com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio 10 M, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 4,4* e álcool metílico (95:5).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL. Dissolver em água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: solução de clavulanato de lítio SQR a 0,25 mg/mL em água.

Solução de resolução: solução contendo clavulanato de lítio SQR a 0,25 mg/mL e amoxicilina tri-hidratada SQR a 0,5 mg/mL em água.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 550 pratos teóricos. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,5 para ácido clavulânico e 1,0 para amoxicilina. O fator de cauda é de, no máximo, 1,5. A resolução entre ácido clavulânico e amoxicilina é de, no mínimo, 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

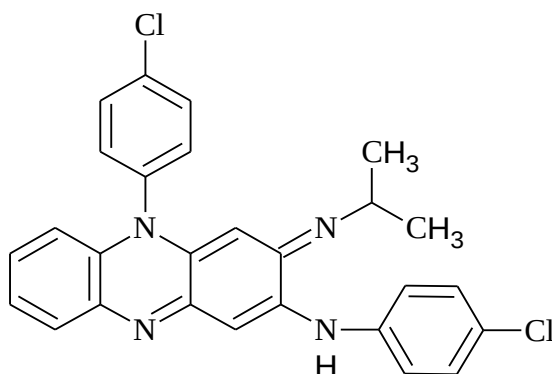
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de ácido clavulânico ($C_8H_9NO_5$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor de beta-lactamase.

CLOFAZIMINA
Clofaziminum

$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$; 473,40

clofazimina; 02268

N,5-Bis(4-clorofenil)-3,5-di-hidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenazinamina
[2030-63-9]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino vermelho-escuro.

Solubilidade. Insolúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 217 °C a 219 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da solução da amostra a 5% (p/v) em cloreto de metileno, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clofazimina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico metanólico 0,1 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de clofazimina SQR, preparado de maneira idêntica.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição e cor àquela obtida com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 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 recém-preparada de amônia a 1% (v/v), impedindo que a placa entre em contato com o líquido. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em cloreto de metileno de modo a obter solução a 50 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade de clofazimina SQR, pesada com exatidão, 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%). A soma das intensidades das manchas secundárias obtidas no cromatograma com a *Solução (1)* é de, no máximo, 2,0%.

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Método IV*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver cerca de 0,3 g da amostra previamente dessecada, pesada com exatidão, em 5 mL de clorofórmio. Aquecer com cuidado, se necessário. Adicionar 20 mL de acetona e 5 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 47,340 mg de C₂₇H₂₂Cl₂N₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

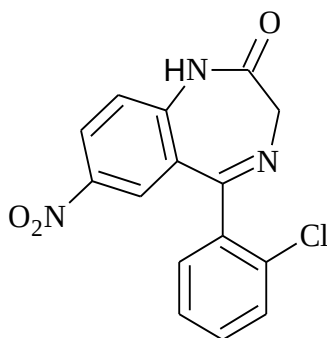
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hansenostático.

CLONAZEPAM
Clonazepamum

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$; 315,71

clonazepam; 02300

5-(2-clorofenil)-1,3-diidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
[1622-61-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, levemente amarelado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 237 °C a 240 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de 2-bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4' nitroacetanilida. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de acetona e *n*-heptano (3:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 25 mg/mL da amostra em acetona.

Solução (2): solução a 0,05 mg/mL de 2-bromo-2'-(2-clorobenzoil) -4' nitroacetanilida (*impureza C SQR*) em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido sulfúrico 2 M e secar a placa em estufa a 105 °C durante 15 minutos. Pulverizar a placa, sucessivamente, com solução de nitrato de sódio 0,01 M, solução de sulfamato de amônio 0,1% (p/v) e solução de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina SR. Deixar a placa secar ao ar. 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%).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Solução tampão pH 8,0: dissolver 6,6 g de fosfato de amônio dibásico anidro em 900 mL de água, ajustar o pH para $8,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico *M* ou hidróxido de sódio *M*, diluir para 1000 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Solução tampão pH 8,0*, álcool metílico e tetraidrofurano (60:52:13). Filtrar e degaseificar.

Diluyente: mistura de água, álcool metílico e tetraidrofurano (60:52:13).

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Realizar diluição com *Diluyente*, a fim de obter solução contendo 0,1 mg/mL.

Solução (2): transferir 10 mg de 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A* SQR), 10 mg de 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*) e Clonazepam SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza na amostra, utilizando a seguinte expressão:

$$100Pr_i / (r_c + \sum Pr_i)$$

em que

P = 1,84 (fator de resposta relativo para 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A* SQR)); 0,94 (fator de resposta relativo para 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*)) e 1 para as outras impurezas;

r_i = área sob o pico de cada impureza obtida a partir da *Solução (1)*;

r_c = área sob o pico de clonazepam obtido a partir da *Solução (1)*.

A área dos picos individuais de 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A* SQR) e 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*), obtidos com a *Solução (1)*, é de, no máximo, 0,2%. A área de nenhuma impureza individual e nem a soma das áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* é superior a 0,3%. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,275 g da amostra previamente dessecada em 50 mL de anidrido acético e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,57 mg de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar o método descrito em *Substâncias relacionadas*, com as seguintes modificações.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg de clonazepam SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Realizar diluição com *Diluyente*, a fim de obter solução a 0,1 mg/mL.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Realizar diluição com *Diluyente*, a fim de obter solução a 0,1 mg/mL.

Solução de resolução: transferir 10 mg de 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A* SQR), 10 mg de 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*) e Clonazepam SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar, separadamente, replicatas de 50 µL da *Solução de resolução e Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são de 2,2, 2,5 e 1 para 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A*), 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*) e Clonazepam SQR, respectivamente. A resolução entre os picos de 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostiril (*Clonazepam impureza A*) e 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (*Clonazepam impureza B*) é de, no mínimo, 2,0. O fator de cauda é de, no máximo, 1,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados do cloridrato de clonazepam é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de clonazepam ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Benzodiazepínico.

CLONAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de clonazepam para funil de separação de 125 mL. Adicionar 25 mL de água, agitar por dois minutos e extrair com duas porções de 40 mL de clorofórmio. Filtrar os extratos orgânicos utilizando sulfato de sódio anidro, combiná-los e evaporar à temperatura ambiente, com auxílio de fluxo de nitrogênio. Lavar o resíduo com três porções de 10 mL de hexano. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clonazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, álcool metílico e acetonitrila (40:30:30).

Solução amostra: após realização do teste, retirar alíquotas do meio de dissolução.

Solução padrão: dissolver quantidade de clonazepam SQR, pesada com exatidão, em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com meio de dissolução, de modo a obter concentração similar àquela obtida nas cubas de dissolução após o teste.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIO DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila e tetracloreto de carbono (1:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 25 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar, por um minuto, quantidade de pó equivalente a 10 mg de clonazepam em 20 mL de acetona. Filtrar e evaporar até a secura. Dissolver o resíduo em 0,5 mL de acetona.

Solução (2): preparar solução de 3-amino-4-(2-clorofenil)- 6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona SQR a 0,2 mg/mL em acetona.

Solução (3): preparar solução de (2-amino-5-nitrofenil) (2-clorofenil) metanona SQR a 0,2 mg/mL em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar seco e observar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com ácido sulfúrico a 10% (v/v) e aquecer a 105 °C por 15 minutos. Nebulizar com nitrito de sódio a 0,1% (p/v) e secar sob corrente de ar quente. Nebulizar com sulfamato de amônio a 0,5% (p/v) e secar sob corrente de ar quente. Quaisquer manchas obtidas no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não são mais intensas que aquelas obtidas com a *Solução (2)* (1,0%). Observar a diminuição da intensidade da fluorescência na placa. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com as *Soluções (2) e (3)*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

Tampão fosfato de amônio: transferir 6,6 g de fosfato de amônio dibásico para balão volumétrico de 1000 mL e acrescentar 950 mL de água. Ajustar o pH para 8,0 com ácido fosfórico 0,33 *M* ou hidróxido de sódio *M*, completar o volume com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato de amônio*, álcool metílico e tetraidrofurano (60:52:13). Filtrar e degaseificar.

Diluyente: mistura de água, álcool metílico e tetraidrofurano (60:52:13).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 5 mg de clonazepam para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver, inicialmente, com 20 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir 10 mg de clonazepam SQR para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, inicialmente, com 75 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por aproximadamente 15 minutos. Completar o volume com *Diluyente* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de vidro âmbar e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLONAZEPAM SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 115% da quantidade declarada de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno, acetato de etila e ácido fórmico anidro (60:40:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): em tubo de centrífuga, diluir 2 mL da amostra com 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Adicionar 1 g de cloreto de sódio e agitar até a dissolução, por aproximadamente dois minutos. Adicionar 5 mL de acetato de etila, agitar três minutos e centrifugar por mais três minutos. Utilizar a fase orgânica.

Solução (2): dissolver 20 mg de clonazepam SQR em 20 mL de acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar seco por 10 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm). A diminuição da intensidade da fluorescência na placa é observada. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,6 a 4,1. Determinar em solução a 50% (v/v) da amostra em água.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Clonazepam comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir para balão volumétrico de 50 mL, volume de solução oral contendo o equivalente a 5 mg de clonazepam de modo a obter solução de 100 µg/mL. Solubilizar, inicialmente, em 20 mL de álcool metílico, levar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

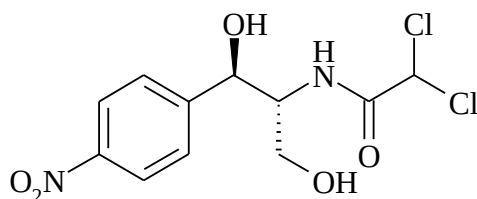
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de vidro âmbar e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORANFENICOL
Chloramphenicolum



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$; 323,13

cloranfenicol; 02336

2,2-dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida
 [56-75-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de cloranfenicol ($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$).

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, branco, branco-acinzentado ou branco-amarelado; ou cristais em forma de agulhas ou de placas alongadas. Suas soluções são praticamente neutras em papel de tornassol. Razoavelmente estável em soluções neutras ou moderadamente ácidas. Em soluções etílicas é dextrógiro e em acetato de etila é levógiro.

Solubilidade. Pouco solúvel em água. Facilmente solúvel em álcool etílico e propilenoglicol.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 149 °C a 153 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +17,0 a +20,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 50,0 mg/mL em álcool etílico anidro.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição e tamanho àquela obtida com a *Solução (1)*.

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

D. Transferir 50 mg da amostra para cadinho de porcelana e adicionar 0,5 g de carbonato de sódio anidro. Aquecer em forno e abrir queima por 10 minutos. Resfriar. Dissolver o resíduo com 5 mL de ácido nítrico e filtrar. Em 1 mL do filtrado, adicionar 1 mL de água. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19) 4,5 a 7,5. Determinar em suspensão aquosa a 25 mg/mL.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de água, álcool metílico e clorofórmio (1:10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1 µL e 20 µL da *Solução amostra*, 1 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução amostra: solução a 10,0 mg/mL da amostra em acetona.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cloranfenicol SQR em acetona de modo a obter solução a 10,0 mg/mL.

Solução (2): diluir quantidade ideal da *Solução (1)* com acetona em balão volumétrico de modo a obter solução a 50,0 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma por 15 cm. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com 20 µL da *Solução amostra*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* (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.

Cloretos (5.3.2.1). Adicionar a 1,00 g da amostra, 20 mL de água e 10 mL de ácido nítrico. Agitar por cinco minutos. Filtrar, em filtro previamente lavado com 5 mL de água, até que nenhuma opalescência seja produzida em 5 mL do filtrado com adição de 0,1 mL de ácido nítrico e 0,1 mL de nitrato de prata SR. Um volume de 15 mL do filtrado satisfaz ao *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,00 g da amostra. Dessecar a 105 °C. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2,00 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas, e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*. Usar 1 g da amostra.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,2 UE por mg de cloranfenicol.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 2,5 mL/kg, empregando solução de cloranfenicol a 2 mg/mL em água para injetáveis.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar mistura de água, álcool metílico e ácido acético glacial (55:45:0,1). Fazer ajustes, se necessário.

Solução amostra: transferir, aproximadamente, 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar *Fase móvel* até completar o volume e homogeneizar. Transferir 4,0 mL desta preparação para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Fase móvel* e homogeneizar. Filtrar uma porção desta preparação em filtro de porosidade 0,5 µm ou menos, e usar o filtrado.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloranfenicol SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 80 µg/mL. Filtrar uma porção desta preparação em filtro de porosidade 0,5 µm ou menos e usar o filtrado.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna, determinada com o pico principal, é de, no mínimo, 1800 pratos teóricos; o fator de cauda é de, no máximo, 2,0; e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados de cloranfenicol é de, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de cloranfenicol (C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. Se estéril, armazenar em recipientes estéreis, hermeticamente fechados e lacrados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando destinado para uso parenteral ou outras formas farmacêuticas estéreis, o rótulo deve apresentar que é estéril ou deve ser submetido a processamento adicional durante a preparação das formas farmacêuticas.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CLORETO DE AMÔNIO

Ammonii chloridum

NH₄Cl; 53,49
cloreto de amônio; 02362
Cloreto de amônio
[12125-02-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de NH₄Cl, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, moderadamente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 0,1% (p/v) da amostra satisfaz às reações do íon amônio (5.3.1.1).

B. A solução a 0,1% (p/v) da amostra satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em água, completar para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI. Não mais do que 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para promover a viragem do indicador.

Brometos e iodetos. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico e 0,05 mL de cloramina-T a 2% (p/v). Após um minuto, adicionar 2 mL de clorofórmio e agitar vigorosamente. A fase clorofórmica permanece incolor.

Tiocianato. Acidificar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* com ácido clorídrico e adicionar algumas gotas de cloreto férrico a 9% (p/v). Não se desenvolve coloração vermelho-alaranjada.

Cálcio (5.3.2.7). Diluir 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* com 10 mL de água. No máximo 0,02% (200 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Diluir 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* com 5 mL de água. Utilizar *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 8 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra, dissolver em 20 mL de água e adicionar mistura de 20 mL de água e 5 mL de solução de formaldeído, previamente neutralizada em presença de fenolftaleína SI. Após um a dois minutos, titular com hidróxido de sódio *M* SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio *M* SV equivale a 53,490 mg de NH₄Cl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Acidificante sistêmico.

CLORETO DE CÁLCIO DI-HIDRATADO

Calcii chloridum dihydricum

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 147,01
cloreto de cálcio di-hidratado; 02370
Cloreto de cálcio di-hidratado
[10035-04-8]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco, higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 1 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, completar para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A solução obtida satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

B. Dissolver 1 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, completar para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A solução obtida satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, completar para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e não é mais corada que a mistura de 5 mL da *Solução padrão de cor SC F* (5.2.12) e 95 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, recentemente preparada, adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Se a preparação adquirir coloração rosa, deve tornar-se incolor pela adição de, no máximo, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M.

pH (5.2.19). 4,5 a 9,2. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Bário. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 1 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e 1 mL de água.

Ferro, alumínio e fosfato. Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água. Adicionar duas gotas de ácido clorídrico 3 M e uma gota de fenolftaleína SI. Adicionar, gota a gota, cloreto de amônio-hidróxido de amônio SR, até leve coloração rósea e adicionar duas gotas em excesso. Aquecer à ebulição. Não ocorre turvação ou precipitação.

Magnésio e metais alcalinos. Misturar 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e 80 mL de água. Adicionar 2 g de cloreto de amônio e 2 mL de amônia SR. Aquecer a ebulição e adicionar solução a quente de 5 g de oxalato de amônio em 75 mL de água. Deixar em repouso por quatro horas, completar para 200 mL com água, homogeneizar e filtrar. A 100 mL do filtrado, adicionar 0,5 mL de

ácido sulfúrico. Evaporar a secura em banho-maria e incinerar a 600 °C até peso constante. O peso do resíduo deve ser de, no máximo, 5 mg.

Alumínio (5.3.2.10). A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 2 mL de cloreto de amônio SR, 1 mL de amônia SR e ferver a preparação. Não ocorre turvação ou precipitação. Se utilizado para a preparação de soluções para diálise, dissolver 4 g da amostra em 100 mL de água. Adicionar 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar como solução padrão mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio (2 ppm Al)*, 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,0003% (3 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Utilizar 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Utilizar *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 4 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Preparar a solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo (2 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,28 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica para cálcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sódio 2 M. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 14,702 mg de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se pode ser utilizado na preparação de soluções para diálise.

CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico. Pode ser usado como diurético, acidificante urinário e antialérgico.

CLORETO DE CÁLCIO HEXAIDRATADO

Calcii chloridum hexahydricum

$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 219,07
cloreto de cálcio hexaidratado; 02371
Cloreto de cálcio hexaidratado
[7774-34-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais incolores ou massa cristalina incolor.

Solubilidade. Muito solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): 30 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 15 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A solução obtida satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

B. A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 15,0 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e apresenta coloração menos intensa que a mistura de 5 mL da *Solução padrão de cor SC F* descrita em *Cor de líquidos* (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, recentemente preparada, adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Se a preparação adquirir coloração rosa, deve tornar-se incolor pela adição de, no máximo, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M.

Alumínio. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 2 mL de cloreto de amônio SR, 1 mL de hidróxido de amônio 6 M e ferver a preparação; não ocorre turvação ou precipitação. Se utilizado para a preparação de soluções para diálise, dissolver 6 g da amostra em 100 mL de água, adicionar 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar como solução padrão mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio* (2 ppm), 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco, utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Bário. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 1 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e 1 mL de água.

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 6 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Preparar a solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica para cálcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sódio 2 M. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 21,908 mg de $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

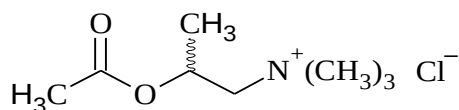
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se pode ser utilizado na preparação de soluções para diálise.

CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico. Pode ser usado como diurético, acidificante urinário e antialérgico.

CLORETO DE METACOLINA
Methacholini chloridum



C₈H₁₈ClNO₂; 195,69

cloreto de metacolina; 02401

Cloreto de 2-(acetiloxi)-*N,N,N*-trimetil-1-propanamínio (1:1)

[62-51-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₈H₁₈ClNO₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais brancos ou incolores; muito higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): transferir 0,1 g da amostra para um béquer de vidro e dissolver em 3 mL de clorofórmio. Aquecer a 110 °C por uma hora. Determinar a faixa de fusão no pó aderido às paredes do béquer. Entre 170 °C e 173 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Preparar uma solução a 2% (p/v) da amostra. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Cloreto de acetilcolina. Dissolver 10 mg da amostra em 100 mL de água. A 2 mL dessa solução, adicionar 3 mL de solução de perclorato de sódio a 20% (p/v), agitar e colocar sob banho de gelo por cinco minutos. Não ocorre formação de precipitado.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 1,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em uma mistura de ácido acético glacial e acetato de mercúrio SR (50:10). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até coloração verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,569 mg de $C_8H_{18}ClNO_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Colinérgico.

CLORETO DE SÓDIO

Natrii chloridum

NaCl; 58,44
cloreto de sódio; 02421
Cloreto de sódio
[7647-14-5]

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

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 20% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. No máximo 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou de hidróxido de sódio 0,01 M é gasto para neutralizar 20 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, utilizando azul de bromotimol SI como indicador.

Bário. Adicionar a 5 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, 5 mL de água e 1 mL de ácido sulfúrico M. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa que a mistura de 5 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação* e 7 mL de água.

Brometos. Adicionar a 1,0 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, 4 mL de água, 2 mL de vermelho de fenol SR e 1 mL de cloramina-T a 0,01% (p/v), recentemente preparada. Homogeneizar e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 0,15 mL de tiosulfato de sódio 0,1 M, homogeneizar, completar o volume para 10 mL com água e homogeneizar. A absorvância desta solução (5.2.14), em 590 nm, utilizando água para ajuste do zero, não é maior que a da solução padrão, preparada da mesma maneira, utilizando 2,5 mL de brometo de potássio a 3 µg/mL. No máximo 0,01% (100 ppm).

Ferrocianetos. Dissolver 2 g da amostra em 6 mL de água. Adicionar 0,5 mL da mistura de 5 mL de sulfato ferroso amoniacal a 1% (p/v) em solução de ácido sulfúrico 0,05 M e 95 mL de sulfato ferroso heptaidratado a 1% (p/v). Não se desenvolve coloração azul.

Iodetos. Umedecer 5 g da amostra pela adição, gota a gota, de mistura recém-preparada de 0,15 mL de nitrito de sódio SR, 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, 25 mL de amido SI e 25 mL de água. Após cinco minutos, não se desenvolve coloração azul.

Nitritos. Adicionar 10 mL de água a 10 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*. Medir a absorvância (5.2.14) da preparação a 354 nm. A absorvância é de, no máximo, 0,01.

Potássio. Exigido para cloreto de sódio destinado à preparação de soluções para uso parenteral ou soluções para hemodiálise. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica* (5.2.13.1). Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução amostra: dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cloreto de potássio, previamente dessecado entre 100 °C e 105 °C, por três horas, para obter solução a 0,1144% (p/v) em água. Diluir se necessário.

Medir a intensidade de emissão a 766,5 nm. No máximo 0,05% (500 ppm).

Alumínio (5.3.2.10). Exigido para cloreto de sódio destinado à preparação de soluções para hemodiálise. Dissolver 20 g da amostra em 100 mL de água e adicionar 10 mL de tampão acetato pH 6,0. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar mistura de 2 mL da *Solução padrão de alumínio* (2 ppm), 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água como solução padrão. Utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água como branco. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar 15 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar 25 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Fosfatos (5.3.2.11). Utilizar 2 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação* e diluir com água para 100 mL. No máximo 0,0025% (25 ppm).

Magnésio e metais alcalino terrosos (5.3.2.9). Utilizar 10 g da amostra. O volume de edetato dissódico 0,01 M SV utilizado é de, no máximo, 2,5 mL. No máximo 0,01% (100 ppm), calculados como cálcio.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Utilizar 6 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*. No máximo 0,025% (250 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra em água e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico.

CLORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de NaCl. A solução não contém agentes antimicrobianos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método III*. Diluir 5 mL da solução injetável para 45 mL com água e adicionar 2 mL de ácido clorídrico. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Transferir volume da solução injetável equivalente a 2 g de cloreto de sódio para recipiente adequado, se necessário evaporar para volume de 20 mL. Adicionar 2 mL de ácido acético *M*, completar o volume para 25 mL com água e homogeneizar. Prosseguir conforme descrito no *Método I*, utilizando 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* em *Preparação padrão* e em *Preparação controle*. No máximo 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,5 UE/mL, se a quantidade declarada de cloreto de sódio for entre 0,5% e 0,9%, e no máximo 3,6 UE/mL, se a quantidade declarada de cloreto de sódio for entre 3,0% e 24,3%.

DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 90 mg de cloreto de sódio para erlenmeyer. Adicionar água, se necessário, para obter volume de 10 mL. Adicionar 10 mL de ácido acético glacial e 75 mL de álcool metílico. Titular com nitrato de prata 0,1 *M* SV. Determinar o ponto final utilizando eosina Y SI como indicador, até o aparecimento de coloração rosa. Cada mL de nitrato de prata 0,1 *M* SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de plástico ou vidro preferencialmente tipo I ou tipo II.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORETO DE ZINCO

Zinci chloridum

ZnCl₂; 136,32
cloreto de zinco; 02433
Cloreto de zinco
[7646-85-7]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de ZnCl₂.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, branco ou quase branco. Temperatura de fusão (5.2.2): em torno de 318 °C.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e glicerol.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g da amostra em ácido nítrico SR e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

B. A 2 g da amostra adicionar 38 mL de água isenta de dióxido de carbono. Gotejar ácido clorídrico SR até a solubilização completa e diluir para 40 mL com água isenta de dióxido de carbono. Satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,6 a 5,5. Determinar em solução contendo 1 g da amostra em 9 mL de água isenta de dióxido de carbono.

Alumínio, cálcio, metais pesados, ferro, magnésio. A 8 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação* adicionar 2 mL de solução concentrada de amônia e homogeneizar. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12). Adicionar 1 mL de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado SR. A preparação permanece límpida por, no mínimo, cinco minutos. Adicionar 0,2 mL de sulfeto de sódio SR. Produz-se precipitado branco. O sobrenadante permanece incolor.

Amônia (5.3.2.6). Utilizar 25 mg. No máximo 0,04% (400 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 0,8 g da amostra em 10 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,03% (300 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 5 mL de ácido acético diluído. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para Zinco. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 13,632 mg de ZnCl_2 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

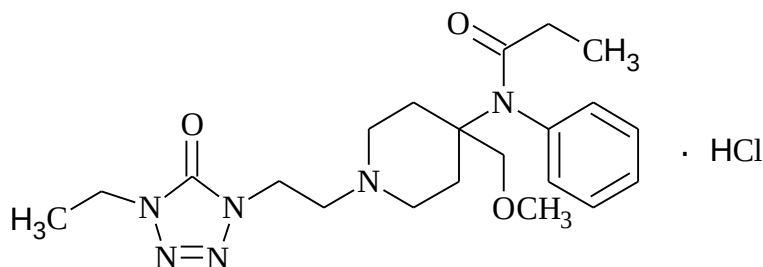
Em recipientes não metálicos bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento nutricional.

CLORIDRATO DE ALFENTANILA*Alfentanili hydrochloridum* $C_{21}H_{32}N_6O_3 \cdot HCl$; 452,98

cloridrato de alfentanila; 00535

Cloridrato de *N*-[1-[2-(4-etil-4,5-diidro-5-oxo-1*H*-tetrazol-1-il)etil]-4-(metóximetil)piperidina-4-il]-*N*-fenilpropanamida.

[69049-06-5]

 $C_{21}H_{32}N_6O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$; 470,99

cloridrato de alfentanila monoidratado; 09638

[70879-28-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{21}H_{32}N_6O_3 \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 136 °C a 146 °C, com decomposição. A forma hidratada apresenta faixa de fusão de 116 °C a 126 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Dissolver 50 mg da amostra em uma mistura de 0,4 mL de amônia e 2 mL de água. Agitar, deixar decantar por cinco minutos e filtrar. Acidificar o filtrado com ácido nítrico SR. Satisfaz à reação 1 dos cloretos (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 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 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de sulfato de tetrabutilamônio 0,01 M e acetonitrila (86:14).

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de alfentanila SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,54 mg/mL.

Solução amostra: transferir cerca de 54 mg de cloridrato de alfentanila, pesado com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar o cromatograma e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza da amostra segundo a expressão:

$$\text{Porcentagem de impurezas} = 100 \times (r_i/r_s)$$

em que r_i é a resposta para cada impureza e r_s é a soma das respostas de todos os picos. No máximo, 0,5% de qualquer impureza é encontrada. A soma de todas as impurezas é de, no máximo, 1,0%.

Água (5.2.20.1). Utilizar *Método direto*. Determinar em 500 mg da amostra. No máximo 4,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 18,38 UE/mg de cloridrato de alfentanila.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 350 mg de cloridrato de alfentanila, dissolver em 50 mL de uma mistura de álcool etílico e água (1:4) e adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Ler o volume adicionado entre os dois pontos de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 45,30 mg de $C_{21}H_{32}N_6O_3 \cdot HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico opióide.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver 1,0 g da amostra em 100 mL de uma mistura de álcool metílico e água (1:1), titular com hidróxido de sódio 0,1 M, determinando o ponto final potenciometricamente. No máximo 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,1 M deve ser gasto.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de hidróxido de tetrametilamônio, acetonitrila e água (5:250:745), ajustar o pH para 7,0 com ácido fosfórico.

Solução (1): dissolver cerca de 20 mg da amostra, pesada com exatidão, em 10 mL de uma mistura de acetonitrila e água (1:3).

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, diluir com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 10 mL, diluir com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (4): dissolver cerca de 5 mg de amilorida impureza A SQR, pesada com exatidão, em 5 mL de uma mistura de acetonitrila e água (1:3). Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, diluir com o mesmo solvente e homogeneizar.

Se necessário, ajustar a proporção de acetonitrila na *Fase móvel* para que o tempo de retenção da impureza A esteja entre cinco e seis minutos. Se necessário, ajustar a proporção de hidróxido de tetrametilamônio, mantendo o pH 7,0, para que o tempo de retenção da amilorida esteja entre nove e 12 minutos.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1), (3) e (4)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, cinco vezes o tempo de retenção da amilorida.

Sensibilidade do sistema: relação sinal ruído de, no mínimo, 5,0 para o pico da amilorida obtido com a *Solução (3)*.

Impurezas inespecíficas: para cada pico de impureza obtido com a *Solução (1)*, a área é de, no máximo, 0,2 vezes a área sob o pico da impureza A obtido com a *Solução (4)* (0,1%).

Impurezas totais: o somatório das áreas sob os picos de impurezas obtidos com a *Solução (1)* é de, no máximo, a área sob o pico da impureza A obtido com a *Solução (4)* (0,5%).

Desconsiderar: picos de impurezas com áreas inferiores a 0,1 vezes a área sob o pico da impureza A obtido com a *Solução (4)* (0,05%).

Água (5.2.20.1). 11,0% a 13,0% para a forma di-hidratada.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 0,2 g da amostra, pesada com exatidão, em 50 mL de álcool etílico. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 26,61 mg de $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

CLORIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de cloridrato de amilorida ($C_6H_8ClN_7O.HCl$) e de hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de hidroclorotiazida para béquer e dissolver em 50 mL de acetona. Filtrar e evaporar o filtrado até secar. Secar o resíduo a 105 °C por uma hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo seco, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroclorotiazida SQR.

B. O tempo de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 363 nm para o cloridrato de amilorida e em 270 nm para a hidroclorotiazida (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_8ClN_7O.HCl$ e de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dissolvidas no meio, comparando as leituras obtidas com as das soluções de cloridrato de amilorida SQR e hidroclorotiazida SQR de concentrações conhecidas preparadas no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_6H_8ClN_7O.HCl$ e 75% (Q) da quantidade declarada de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura

de dioxano e hidróxido de amônio 3 M (90:12), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): pulverizar os comprimidos e dissolver quantidade do pó equivalente a 17,5 mg de cloridrato de amilorida anidra em 10 mL de álcool metílico e centrifugar.

Solução (2): dissolver 1 mg de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato SQR em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha correspondente ao metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)*.

Limite de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodissulfonamida. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução teste: dissolver 1 mg de 4-amino-6-cloro-1,3- benzenodissulfonamida SQR na fase móvel e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução teste* e 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo a 4-amino- 6-cloro-1,3-benzenodissulfonamida obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução teste*. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 286 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão fosfato: dissolver 136 g de fosfato de potássio monobásico em 800 mL de água, ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de água, álcool metílico e *Tampão fosfato* (71:25:4).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 5 mg de cloridrato de amilorida para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 15 mL de álcool metílico e 2 mL de ácido clorídrico M. Deixar em banho de ultrassom por 10 minutos, completar o volume com água, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver 20 mg de cloridrato de amilorida SQR em álcool metílico e diluir para 20 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL contendo, exatamente, cerca de 100 mg de hidrocortizida SQR e 20 mL de álcool metílico. Adicionar 4 mL de ácido clorídrico M, completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,7 para a hidroclorotiazida e 1 para o cloridrato de amilorida. A resolução entre os picos de hidroclorotiazida e amilorida deve ser de, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 2,0%.

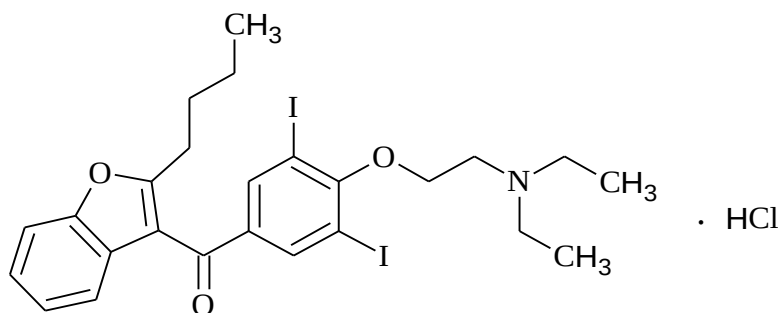
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cloridrato de amilorida ($C_6H_8ClN_7O.HCl$) e hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE AMIODARONA*Amiodaroni hydrochloridum* $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$; 681,77

cloridrato de amiodarona; 00700

Cloridrato de (2-butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(dietilamino) etoxi]-3,5-diiodofenil]-metanona (1:1)
[19774-82-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 159 °C a 163 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de cloridrato de amiodarona SQR, preparado de maneira idêntica.

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. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em álcool metílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 3,2 a 3,8. Determinar em solução preparada como descrito a seguir. Dissolver 1,25 g da amostra em água aquecida a 80 °C. Resfriar, completar o volume para 25 mL com água e homogeneizar.

Absorção de luz. A absorvância da solução a 0,002% (p/v) em álcool metílico, medida em 242 nm, está compreendida entre 1,03 e 1,05.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido fórmico, álcool metílico 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 da luz direta, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 1 g da amostra em cloreto de metileno, completar para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar, obtendo solução a 100 mg/mL.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 5 mg/mL.

Solução (3): dissolver 25 mg de cloridrato de amiodarona SQR em cloreto de metileno, completar para 5 mL com o mesmo solvente e homogeneizar, obtendo solução a 5 mg/mL.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,5 mg/mL.

Solução (5): diluir 5 mL da *Solução (4)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,25 mg/mL.

Solução (6): dissolver 10 mg de cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina em 50 mL de cloreto de metileno. Diluir 1 mL para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,02 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%), e no máximo uma mancha é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,25%). Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio SR, em seguida com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) 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)* (0,02%).

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, com fase estacionária de 35% de difenilpolissiloxano (0,25 µm de espessura); coluna operada com a seguinte programação: 40 °C, rampa de 40 °C a 200 °C com taxa de aquecimento de 15 °C por minuto. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 250 °C, respectivamente; utilizar hidrogênio como gás de arraste, com pressão de 85 kPa na cabeça da coluna.

Solução (1): transferir 0,3 g da amostra e 5 mL de dimetilsulfóxido para frasco de amostragem tipo *headspace* de 10 mL contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Solução (2): pesar 1 g de cloreto de metileno e diluir a 0,02% (p/v) (200 ppm) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Solução (3): pesar 1 g de tolueno e diluir a 0,02% (p/v) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Tampar os frascos de amostragem tipo *headspace* com tampa de politetrafluoretileno e lacre de alumínio. Aquecer as amostras a 80 °C por 60 minutos.

Procedimento: injetar 1 µL da fase vapor de cada solução, registrar as áreas de cada pico. O tempo de retenção do tolueno é de aproximadamente 2,5 minutos; a resolução entre os picos de cloreto de metileno e de tolueno é de, no mínimo, 2; o desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados, para ambos solventes, é de, no máximo, 15%. As áreas relativas ao cloreto de metileno e tolueno na *Solução (1)* não são superiores às áreas para os padrões de cloreto de metileno da *Solução (2)* e tolueno da *Solução (3)*.

Iodetos. Preparar, simultaneamente, as soluções descritas a seguir.

Solução (1): adicionar 1,5 g da amostra a 40 mL de água aquecida a 80 °C e agitar até completa dissolução. Esfriar à temperatura ambiente e diluir para 50 mL com água.

Solução (2): a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por quatro horas.

Solução (3): a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodeto de potássio a 0,00882% (p/v), 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por quatro horas.

Medir as absorvâncias da *Solução (2)* e da *Solução (3)* em 420 nm (5.2.14), utilizando, para o ajuste do zero, mistura de 15 mL da *Solução (1)* e 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, diluída para 25 mL com água. A absorvância da *Solução (2)* não é maior que a metade da absorvância da *Solução (3)*. No máximo 0,015% (150 ppm).

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar, sob pentóxido de fósforo, em estufa a 50 °C, sob pressão reduzida, não superior a 0,3 kPa, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver cerca de 0,5 g da amostra, pesada com exatidão, em 40 mL de ácido acético glacial. Adicionar 10 mL de acetato mercúrico a 5% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 68,177 mg de $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,0008% (p/v). Preparar solução de cloridrato de amiodarona SQR na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura de, no máximo, 30 °C.

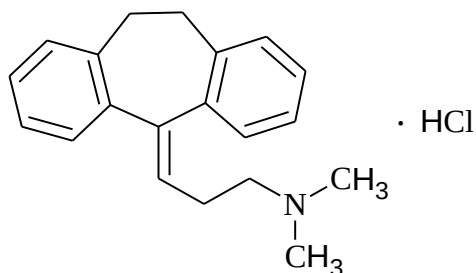
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico e antianginoso.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA
Amitriptylini hydrochloridum



$C_{20}H_{23}N.HCl$; 313,87

cloridrato de amitriptilina; 00712

Cloridrato de 3-(10,11-di-hidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ilideno)-*N,N*-dimetil-1-propanamina (1:1)

[549-18-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{20}H_{23}N.HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 195 °C a 199 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool metílico, há máximo de absorção em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de cloridrato de amitriptilina SQR, preparado de maneira idêntica.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e hidróxido de amônio (135:15:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 40 mg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução de cloridrato de amitriptilina SQR a 0,8 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* em álcool metílico de modo a obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução (4): diluir a *Solução (2)* em álcool metílico de modo a obter solução a 0,2 mg/mL.

Solução (5): diluir a *Solução (2)* em álcool metílico de modo a obter solução a 0,16 mg/mL.

Solução (6): diluir a *Solução (2)* em álcool metílico de modo a obter solução a 0,08 mg/mL.

Solução (7): diluir a *Solução (2)* em álcool metílico até concentração de 0,04 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%). A soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* corresponde a, no máximo, aquela obtida com a *Solução (3)* (1%). Desconsiderar qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)* que seja menos intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (7)* (0,1%). Desconsiderar quaisquer manchas observadas nos pontos de aplicação das soluções.

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*, utilizando cromatógrafo provido de detector por ionização de chama; coluna de sílica fundida, de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fenil (5%) metil (95%) polisiloxano, e pré-coluna de sílica de 5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, desativada com fenilmetilsiloxano. Manter a coluna a 35 °C por cinco 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 à velocidade linear de 35 cm/s como gás de arraste.

Solução amostra: dissolver, em água isenta de material orgânico, quantidade da amostra, pesada com exatidão, , de modo a obter solução a 20 mg/mL.

Solução padrão: preparar solução, em água isenta de material orgânico, contendo em cada mililitro, 12 µg de cloreto de metileno, 1,2 µg de clorofórmio, 7,6 µg de dioxano e 1,6 µg de tricloroetileno. Preparar no dia do uso.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos de quaisquer duas substâncias deve ser de, no mínimo, 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 15,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A identidade e a resposta de cada pico presente no cromatograma da *Solução amostra* podem ser relacionadas com a identidade e a resposta das impurezas orgânicas voláteis presentes no cromatograma da *Solução padrão*. A quantidade de cada impureza orgânica volátil presente no cromatograma da *Solução amostra* não excede o limite prescrito na tabela a seguir.

<i>Impureza orgânica volátil</i>	<i>Limite (ppm)</i>
clorofórmio	60

dioxano	380
cloreto de metileno	600
tricloroetileno	80

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 1 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial, aquecendo levemente, se necessário, e resfriar. Adicionar 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até coloração verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,391 mg de C₂₀H₂₃N.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}N.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina com 5 mL de água. Filtrar. A solução satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

E. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de amitriptilina com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e reduzir o volume do filtrado por evaporação. Precipitar adicionando éter etílico até produzir turbidez. Deixar em repouso e filtrar. Dissolver 50 mg do precipitado em 3 mL de água. Adicionar 50 mL de quinidrona a 2,5% (p/v) em álcool metílico. Não se desenvolve coloração vermelha por 15 minutos.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada cápsula para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Preparar solução padrão na mesma concentração...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 239 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ dissolvida no meio,

comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina SQR, na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}N.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 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 as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): transferir 20 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar, obtendo solução a 4 mg/mL.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução (4): transferir 2,5 mL da *Solução (3)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar, obtendo solução a 10 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que as obtidas com as *Soluções (3)* ou *(4)* (1% e 0,25%). Nebulizar a placa com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal e corada pelo revelador, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)* (1%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. 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 banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm,

utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ nas cápsulas, a partir das leituras obtidas.

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

Tampão fosfato-trietilamina: transferir 11,04 g de fosfato de sódio monobásico e 3 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL, dissolver em 900 mL de água. Ajustar o pH para $2,5 \pm 0,5$ com ácido fosfórico, completar o volume com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato-trietilamina* e acetonitrila (58:42).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de *Fase móvel*, agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: transferir 50 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 50 mL, diluir em 35 mL de *Fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 0,2 mg/mL.

A eficiência da coluna deve ser de, no mínimo, 800 pratos teóricos. O fator de cauda é de, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}N.HCl$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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. A solução satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

E. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de amitriptilina com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e reduzir o volume do filtrado por evaporação. Precipitar adicionando éter etílico até produzir turbidez. Deixar em repouso e filtrar. Dissolver 50 mg do precipitado em 3 mL de água. Adicionar 50 mL de quinidrona a 2,5% (p/v) em álcool metílico. Não se desenvolve coloração vermelha por 15 minutos.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Preparar solução padrão na mesma concentração...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 239 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina SQR, na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{23}N.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de dietilamina, acetato de etila e cicloexano (3:15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com álcool etílico absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): transferir 20 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar, obtendo solução a 4 mg/mL.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar, obtendo solução a 40 mg/mL.

Solução (4): transferir 2,5 mL da *Solução (3)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com álcool etílico absoluto, obtendo solução a 10 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que as obtidas com as *Soluções (3)* ou *(4)* (1% e 0,25%). Nebulizar a placa com iodeto de potássio e subnitrato de bismuto SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal e corada pelo revelador, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 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 banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume

com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. 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 banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

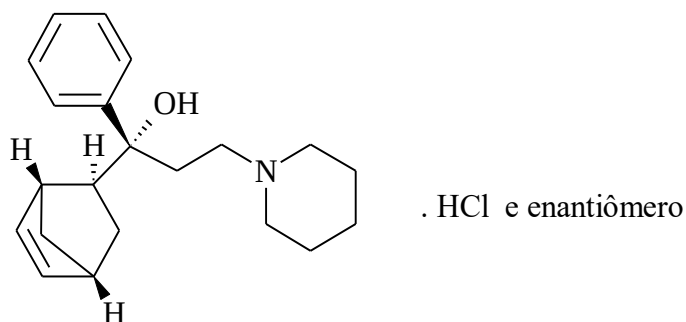
Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{23}N.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO*Biperideni hydrochloridum*C₂₁H₂₉NO.HCl; 347,93

cloridrato de biperideno; 01283

Cloridrato de (1RS)-1-[(1RS,2SR,4RS)-biciclo-[2.2.1]hept-5-en-2-il]-1-fenil-3-(piperidin-1-il)propan-1-ol.

[1235-82-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₂₁H₂₉NO.HCl, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e álcool.

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em álcool metílico, há máximo de absorção em 257 nm.

C. Dissolver 0,2 g de amostra em 5 mL de ácido fosfórico. Desenvolve-se coloração verde.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica gel, como suporte, e mistura de álcool metílico e hidróxido de amônio (100:1,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 10 mg/mL, em álcool metílico.

Solução (2): solução de cloridrato de biperideno SQR a 0,2 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): solução de cloridrato de biperideno SQR a 0,1 mg/mL em álcool metílico.

Solução (4): solução de cloridrato de biperideno SQR a 0,05 mg/mL em álcool metílico.

Solução (5): solução de cloridrato de biperideno SQR a 0,01 mg/mL em álcool metílico.

Procedimento: desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Expor a placa a vapores de iodo por 10 minutos. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, tem intensidade máxima igual à mancha principal obtida com a *Solução (2)*. A soma das impurezas observadas é de, no máximo, 2,0%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,5 g da amostra em 80 mL de ácido acético glacial, aquecendo um pouco, se necessário, para solubilização. Esfriar. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, até mudança de cor para verde esmeralda. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,79 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

Anticolinérgico.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{21}H_{29}NO.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1) utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool isopropílico e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (95:5), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de biperideno, adicionar 5 mL de cloreto de metileno e homogeneizar. Filtrar e lavar o resíduo com 5 mL de cloreto de metileno. Evaporar o filtrado. Dissolver o resíduo com 1 mL de álcool metílico.

Solução (2): solução a 10 mg/mL de cloridrato de biperideno SQR em álcool metílico.

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 satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 500 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloridrato de biperideno SQR, pesada com exatidão, em álcool metílico e diluir com o mesmo solvente de modo a obter concentração de cerca de 1,0 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com ácido clorídrico 0,01 M de modo a obter concentração de 4 µg/mL.

Solução amostra: utilizar alíquotas do meio de dissolução.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito no método de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{29}NO.HCl$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{21}H_{29}NO.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 205 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida a 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Tampão fosfato de sódio pH 2,5: dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 500 mL de água. Adicionar 1,011 g de heptanossulfonato de sódio, completar o volume para 1000 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato de sódio pH 2,5* e álcool metílico (50:50).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 2 mg de cloridrato de biperideno para balão volumétrico de 20 mL. Adicionar 10 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 20 minutos. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 2 mL da solução anterior para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 10 mg de cloridrato de biperideno SQR e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 0,2 mL desta solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{29}NO.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

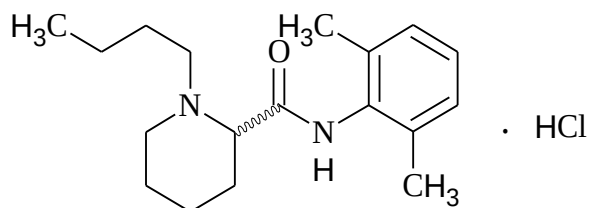
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA
Bupivacaini hydrochloridum



$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$; 324,89
 cloridrato de bupivacaína; 01552
 Cloridrato de (RS)-1-butil-2',6'-dimetilpiperidina-2-carboxanilida
 [18010-40-7]

$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$; 342,91
 cloridrato de bupivacaína monoidratado; 11219
 Cloridrato de (RS)-1-butil-2',6'-dimetilpiperidina-2-carboxanilida hidratado (1:1)
 [73360-54-0]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): 254 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de bupivacaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,05% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em 271 nm.

C. Transferir para um funil de separação, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra e adicionar 10 mL de água, alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M, e extrair com 10 mL de éter. A fase aquosa satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). Entre 4,5 e 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Limite de solvente residual. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna de 2 m de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, com fase estacionária contendo copolímero de etilvinilbenzeno e divinilbenzeno, e um diâmetro médio dos poros de 0,0075 µm. Como gás de arraste utilizar nitrogênio, em um fluxo de 40 mL/minuto. Manter a temperatura da coluna em 175 °C e a do injetor e detector em 200 °C e 280 °C, respectivamente.

Solução padrão de álcool etílico: pipetar 2 mL de álcool etílico di-hidratado para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar. A solução contém 0,08% de álcool etílico.

Solução padrão de álcool isopropílico: pipetar 2 mL de álcool isopropílico para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. A solução contém 0,004% de álcool isopropílico.

Solução teste: transferir 1,0 g de cloridrato de bupivacaína, pesado com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar 5 µL da *Solução teste*, da *Solução padrão de álcool etílico* e da *Solução padrão de álcool isopropílico* no cromatógrafo gasoso. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos na *Solução teste*, na *Solução padrão de álcool etílico* e na *Solução padrão de álcool isopropílico*. Determinar o teor de álcool etílico e álcool isopropílico na *Solução teste* a partir das respostas obtidas com as soluções padrões. O somatório do teor de álcool etílico e álcool isopropílico é de, no máximo, 2%.

Água (5.2.20.1). Entre 4,0% e 6,0%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 2,0 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

Pureza cromatográfica.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio e isopropilamina (99:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir:

Solução (1): dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Diluyente* de modo a obter solução a 20 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade de cloridrato de bupivacaína SQR, pesada com exatidão, em *Diluyente*, para obter solução a 20 mg/mL.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* em *Diluyente* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Diluyente: mistura de clorofórmio e isopropilamina (99:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Expor a placa a vapores de iodo por cinco minutos, remover e nebulizar com ácido sulfúrico 3,5 M, até o aparecimento das manchas.

A mancha principal da *Solução (1)* tem o mesmo Rf que a mancha principal da *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, tem intensidade máxima igual à mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,5%). A soma das impurezas observadas é de, no máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Dissolver 0,5 g da amostra em 80 mL de ácido acético glacial, aquecendo um pouco, se necessário, para solubilização. Esfriar. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final utilizando uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e 10 mL de acetato de mercúrio SR até mudança de cor para verde esmeralda. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,49 mg de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo de luz, umidade e luz natural direta.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% das quantidades declaradas de cloridrato de bupivacaína ($C_{18}H_{28}N_2O.HCl$) e glicose ($C_6H_{12}O_6$). A solução injetável pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool butílico, água, álcool etílico e ácido acético glacial (6:2:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (4)*, e 1 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, como segue.

Solução (1): solução injetável de cloridrato de bupivacaína e glicose.

Solução (2): solução de cloridrato de bupivacaína SQR em água, na concentração correspondente à da solução injetável.

Solução (3): solução de glicose SQR em água na concentração correspondente à da solução injetável.

Solução (4): solução de cloridrato de bupivacaína SQR utilizando *Solução (3)* como diluente, de modo a obter concentração correspondente à da solução injetável.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar quente circulante. Examinar a placa sob luz ultravioleta (254 nm). A posição da mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde àquela das manchas principais obtidas com a *Solução (2)* e a *Solução (4)*. Nebulizar com reagente naftalenodiol, aquecer a 90 °C por cinco minutos e examinar a placa. A posição da mancha principal marrom, obtida com *Solução (1)*, corresponde àquela obtida com a *Solução (3)*. Esfriar a placa, nebulizar com reagente iodoplatinado e examinar a placa. A bupivacaína é visualizada como mancha azul-violeta em fundo laranja e a mancha correspondente à glicose desaparece gradativamente.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,0 a 6,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 2,5 UE/mL.

DOSEAMENTO

Cloridrato de bupivacaína. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 263 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a

grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 6,8: dissolver 1,94 g de fosfato de potássio monobásico e 2,48 g de fosfato de potássio dibásico em 1000 mL de água. Ajustar o pH, se necessário, para $6,8 \pm 0,05$ com hidróxido de potássio *M* ou ácido fosfórico *M*.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e *Tampão fosfato pH 6,8* (65:35). Ajustar o pH, se necessário, para $7,7 \pm 0,02$ com ácido fosfórico *M*.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de cloridrato de bupivacaína SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de água, com auxílio de banho de ultrassom, se necessário. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 μL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Glicose. Medir o ângulo de rotação da amostra, em tubo adequado (**5.2.8**), utilizando água destilada para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, em cada mL da amostra, utilizando a fórmula:

$$\alpha \times 9,452 \times A$$

em que α é a leitura média obtida e *A* é a divisão de 200 pelo comprimento do tubo, em mm.

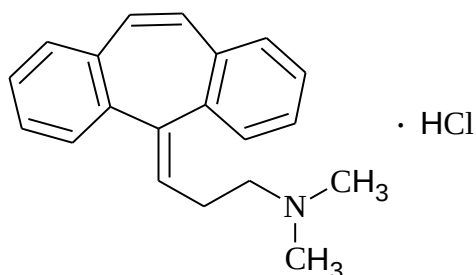
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de dose única, preferencialmente em vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA
Cyclobenzaprine hydrochloridum



C₂₀H₂₁N.HCl; 311,85

cloridrato de ciclobenzaprina; 02013

Cloridrato de 3-(5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ilideno)-*N,N*-dimetil-1-propanamina (1:1)

[6202-23-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₂₀H₂₁N.HCl em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, álcool etílico e álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool isopropílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 215 °C a 219 °C, sendo que a faixa entre o início e o final da fusão não deve exceder 2 °C.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetona, tolueno e hidróxido de amônio (75:25:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

Solução (1): solução a 20 mg/mL da amostra em álcool metílico.

Solução (2): solução a 20 mg/mL de cloridrato de ciclobenzaprina SQR em álcool metílico.

Solução (3): diluir 0,1 mL da *Solução (1)* em 20 mL de álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*, e qualquer outra mancha obtida a partir da *Solução (1)* não excede em tamanho ou intensidade a mancha principal obtida a partir da *Solução (3)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada. Dissolver em 80 mL de ácido acético glacial e 15 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,185 mg de C₂₀H₂₁N.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Relaxante muscular.

CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{21}N.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de ciclobenzaprina para um béquer de 25 mL, adicionar 10 mL de cloreto de metileno e agitar para dissolver. Filtrar e evaporar até que se obtenha volume de aproximadamente 5 mL do filtrado. Transferir para tubo de centrífuga e adicionar 2 mL de éter etílico. Evaporar por corrente de ar até aproximadamente 1 mL e agitar até ocorrer cristalização. Lavar os cristais com porções de éter etílico e secar à temperatura ambiente. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de ciclobenzaprina SQR, preparado de maneira idêntica.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{21}N.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ciclobenzaprina SQR em concentração similar à esperada na amostra.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{21}N.HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila, álcool metílico e ácido metanossulfônico (48:28:24:0,2). Ajustar o pH para 3,6 com dietilamina.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 50 µg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloridrato de ciclobenzaprina SQR, pesada com exatidão, em ácido clorídrico 0,1 M, para obter solução a 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 1000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%. O fator de cauda do pico principal é de, no máximo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₀H₂₁N.HCl nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

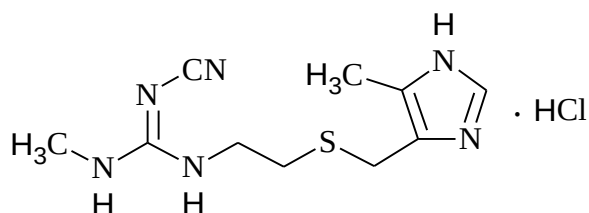
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE CIMETIDINA

Cimetidini hydrochloridum



$C_{10}H_{16}N_6S.HCl$; 288,80

cloridrato de cimetidina; 02074

Cloridrato de *N*-Ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidina
[70059-30-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{16}N_6S.HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, levemente amarelado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

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

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, de solução a 0,0014% (p/v) em ácido sulfúrico 0,2 *M*, há máximo de absorção em 218 nm. A absorvância em 218 nm está entre 0,650 e 0,705.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 940 mg de 1-hexanosulfonato de sódio para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 240 mL de álcool metílico, 0,3 mL de ácido fosfórico, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar e desgaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução de resolução: transferir 50 mg de cloridrato de cimetidina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar ácido clorídrico 0,1 M para solubilizar. Aquecer em banho-maria a 50 °C, por dois minutos, e deixar esfriar. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir com *Fase móvel* até obter solução com concentração de 2 µg/mL. Se necessário, o tempo de aquecimento pode ser alterado para obter respostas satisfatórias dos picos de análogos da amida.

Injetar, separadamente, réplicas de 50 µL da *Solução de resolução* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A resolução entre os picos de cimetidina e análogos da amida, obtidos no cromatograma com a *Solução de resolução*, é de, no mínimo, 4. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 2000 pratos teóricos por metro; o fator de retenção é de, no mínimo, 4,0 e o desvio padrão relativo das áreas de réplicas dos picos registrados é de, no máximo, 7,0%, em relação ao cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área individual sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* é de, no máximo, a área sob o pico obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A soma das áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* é de, no máximo, cinco vezes a área sob o pico obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,5 UE/mg de cloridrato de cimetidina.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,20 g da amostra, previamente dessecada, em 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M e adicionar 50 mL de álcool etílico. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente, entre os dois pontos de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as

correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 *M* SV equivale a 28,88 mg de $C_{10}H_{16}N_6S.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico H_2 .

CLORIDRATO DE CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{16}N_6S$. Cloridrato de cimetidina solução injetável é uma solução estéril de cloridrato de cimetidina em água para injetáveis.

IDENTIFICAÇÃO

A. Diluir a solução injetável, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, de modo a obter concentração de 0,0005% (p/v) de cimetidina. Utilizar cloridrato de cimetidina SQR e o mesmo solvente para preparar solução padrão na mesma concentração de cimetidina. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução padrão de cloridrato de cimetidina.

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

C. A solução injetável satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,8 a 6,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,5 UE/mg de cloridrato de cimetidina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cimetidina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração e no mesmo solvente, utilizando cloridrato de cimetidina SQR. Medir as absorvâncias das soluções em 221 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{16}N_6S$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 200 mL de álcool metílico e 0,3 mL de ácido fosfórico para balão volumétrico de 1000 mL, completar com água, homogeneizar e filtrar.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 0,25 g de cloridrato de cimetidina para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloridrato de cimetidina SQR, pesada com exatidão, em mistura de água e álcool metílico (80:20) para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna determinada para o pico do analito é de, no mínimo, 1000 pratos teóricos. O fator de retenção é de, no mínimo, 0,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é de, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₀H₁₆N₆S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

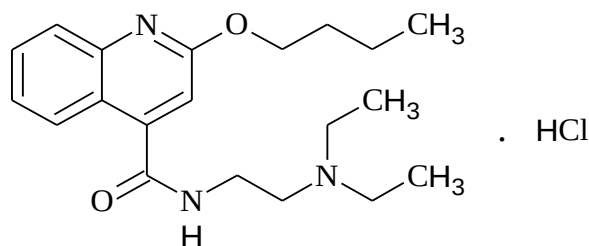
Em recipiente de dose simples de vidro tipo I, à temperatura ambiente e protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE CINCHOCAÍNA

Cinchocaini hydrochloridum



$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$; 379,92

cloridrato de cinchocaína; 02092

Cloridrato de 2-butoxi-N-(2-dietilaminoetil)quinoleína-4-carboxamida
[61-12-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$, em relação à base dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco, ou cristais incolores, higroscópicos. Aglomera muito facilmente.

Solubilidade. Muito solúvel em água e facilmente solúvel em álcool.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de cinchocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

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

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

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

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 80 °C por cinco horas. No máximo 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica gel, como suporte, e mistura de tolueno, acetona, álcool metílico e hidróxido de amônio (50:30:5:1), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em clorofórmio, para obter solução a 40 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade de cloridrato de cinchocaína SQR, pesada com exatidão, em clorofórmio para obter solução a 40 mg/mL.

Solução (3): diluir, quantitativamente, porção da *Solução (2)* em clorofórmio, para obter solução a 0,04 mg/mL (0,1%).

Solução (4): diluir, quantitativamente, porção da *Solução (2)* em clorofórmio, para obter solução a 0,12 mg/mL (0,3%).

Solução (5): diluir, quantitativamente, porção da *Solução (2)* em clorofórmio, para obter solução a 0,20 mg/mL (0,5%).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico diluído (1:5). Aquecer a 140 °C durante 10 minutos ou até o aparecimento de manchas e deixar arrefecer. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade, à mancha obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (5)* (0,5%). A soma das quantidades de impurezas deve ser de, no máximo, 1,0%. Comparar as manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* com as manchas obtidas com a *Solução (3)*, a *Solução (4)* e a *Solução (5)* para estimar as quantidades das impurezas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumre com teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 35,7 UE/mg de cloridrato de cinchocaína.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 327 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão acetato de sódio pH 5,5: dissolver 0,2 g de acetato de sódio em 250 mL de água, adicionar 2 mL de trietilamina, ajustar o pH para $5,5 \pm 0,1$ com ácido acético, completar o volume para 300 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e *Tampão acetato de sódio pH 5,5* (70:30).

Solução amostra: transferir 25,0 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de cloridrato de cinchocaína SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter solução a 1,0 mg/mL e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna, medida para o pico do cloridrato de cinchocaína, é de, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é de, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser de, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{29}N_3O_2.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

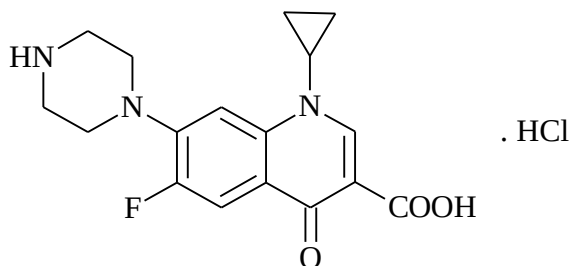
Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO*Ciprofloxacini hydrochloridum* $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$; 367,80

cloridrato de ciprofloxacino; 02138

Cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4 diidroquinolina-3-carboxílico

[86483-48-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração amarelo-clara, pouco higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água, pouco solúvel em álcool metílico e muito pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de ciprofloxacino SQR, preparado de maneira idêntica.

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

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,0 a 4,5. Determinar em solução aquosa a 25 mg/mL.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos ao análogo ciprofloxacino etilenodiamina ou qualquer outra impureza é, no máximo, 0,2% da área total sob os picos obtidos.

Ácido fluoroquinolônico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, acetonitrila e hidróxido de amônio (4:4:1:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): solubilizar 5,0 mg de ácido fluoroquinolônico SQR em 0,05 mL de hidróxido de sódio 6 M, completar o volume para 50 mL com água e homogeneizar. Diluir 2,0 mL dessa solução resultante para 10,0 mL com acetonitrila e homogeneizar

Solução (2): obter solução amostra com concentração de 10 mg/mL de cloridrato de ciprofloxacino em uma solução acetonitrila:água (80:20).

Colocar em uma câmara adequada um recipiente contendo hidróxido de amônio, juntamente com a placa. Após 15 minutos, transferir a placa para a cuba cromatográfica. Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha da *Solução (2)* com R_f correspondente a mancha principal obtida com a *Solução (1)* é, no máximo, igual em intensidade e tamanho à mancha principal da *Solução (1)*.

Água (5.2.20.1). 4,7% a 6,7%.

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

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e ácido fosfórico 0,0125 M com pH previamente ajustado com trietilamina para 2,5 ± 0,1 (13:87).

Solução amostra: obter solução de 0,1 mg/mL de cloridrato de ciprofloxacino em *Fase móvel*.

Solução padrão: obter solução de 0,1 mg/mL de cloridrato de ciprofloxacino SQR em *Fase móvel*.

Solução de resolução: preparar solução contendo ciprofloxacino etilenodiamina SQR a 250 µg/mL em *Fase móvel*. Transferir 1,0 mL da solução para balão volumétrico de 10,0 mL, completar o volume com a *Solução padrão* e homogeneizar.

Injetar 25 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2500 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para ciprofloxacino etilenodiamina e 1,0 para ciprofloxacino. O fator cauda é, no máximo, 2,5. A resolução entre o ciprofloxacino etilenodiamina e ciprofloxacino é, no mínimo, 5,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao cloridrato de ciprofloxacino. Calcular a quantidade de C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contém no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, hidróxido de amônio e 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. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,15 g de ciprofloxacino e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Transferir 70 mL de água, agitar por cerca de 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Centrifugar e utilizar porção límpida do sobrenadante.

Solução (2): solução aquosa de cloridrato de ciprofloxacino SQR contendo o equivalente a 0,15% (p/v) de ciprofloxacino.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR, contendo o equivalente a 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, 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 e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a concentração de 0,0004% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR em água contendo a mesma concentração de ciprofloxacino. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 μ m a 10 μ m), mantida à temperatura de 30 °C; o fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,025 M (pH previamente ajustado com trietilamina para $3,0 \pm 0,1$) e acetonitrila (85:15).

Solução amostra: transferir cinco comprimidos para balão de 500 mL. Transferir cerca de 400 mL de água e deixar em banho de ultrassom por aproximadamente 20 minutos, completar o volume com água e agitar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino, utilizando água como solvente e filtrar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de cloridrato de ciprofloxacino SQR equivalente a 25 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Diluir sucessivamente em água de modo a obter solução a 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura nº 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: transferir cinco comprimidos para balão de 500 mL. Adicionar cerca de 400 mL de água e deixar em banho de ultrassom por aproximadamente 20 minutos, completar o volume com

água, agitar e filtrar. Diluir em água para obter as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir em água para obter as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura n° 11 em cada placa e esperar solidificar. Juntar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros. Calcular a potência da amostra, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ciprofloxacino ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, hidróxido de amônio e acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir volume da amostra em água, de modo a obter solução de ciprofloxacino a 0,3% (p/v).

Solução (2): solução aquosa de cloridrato de ciprofloxacino SQR contendo o equivalente a 0,3% (p/v) de ciprofloxacino.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,5 a 5,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração por membrana*.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato de tetrabutilamônio: preparar solução de fosfato de tetrabutilamônio 0,005 M, com pH ajustado previamente com ácido fosfórico para $2,0 \pm 0,1$.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato de tetrabutilamônio* e álcool metílico (75:25).

Solução amostra: transferir volume da solução oftálmica equivalente a 6 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de cloridrato de ciprofloxacino SQR, solubilizar em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,12 mg/mL de ciprofloxacino.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ na solução oftálmica a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura nº 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: transferir volume da solução oftálmica equivalente a 40 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar. Diluir para obter as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir de modo a obter as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 11 em uma placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,1 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da solução oftálmica, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

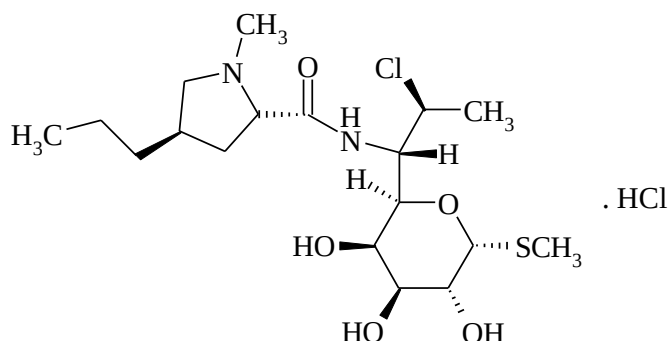
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA
Clindamycini hydrochloridum


$$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}; 461,44$$

cloridrato de clindamicina; 02230

Cloridrato de metil-7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonil]-amino]-1-tio-L-treo- α -D-galacto-octopiranosídeo
[21462-39-5]

Contém, no mínimo, 91,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5 \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca. Estável em presença de ar e luz

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +135 a +150, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,04 g/mL em água.

IDENTIFICAÇÃO

Os ensaios **B.** e **C.** podem ser omitidos se forem realizados os ensaios **A.** e **D.** O ensaio **A.** pode ser omitido se forem realizados os ensaios **B,** **C.** e **D.**

A. No espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** da amostra dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de clindamicina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de isopropanol, acetato de amônio SR e acetato de etila (19:38:43), 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 1 mg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução de cloridrato de clindamicina SQR a 1 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): solução de cloridrato de clindamicina SQR e de cloridrato de lincomicina SQR a 1 mg/mL, cada, em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma em 15 cm da placa, deixar secar ao ar. Borrifar uma solução de permanganato de potássio a 0,1% (p/v). Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

C. Solubilizar 10 mg da amostra em 2 mL de ácido clorídrico SR e aquecer em banho-maria por três minutos. Adicionar 3 mL de solução de carbonato de sódio SR em 1 mL de uma solução de nitroprusseto de sódio 20 g/L. Desenvolve-se coloração violeta-avermelhada.

D. Satisfaz às reações para o íon cloreto (5.3.1.1). Transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com água.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19) 3,0 a 5,5. Determinar em solução a 100 mg/mL, em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* conforme descrito a seguir.

Solução teste: utilizar a *Solução amostra* empregada no *Doseamento*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada uma das soluções e registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal. O tempo de retenção relativo é cerca de 0,4 para a impureza **A**, 0,65 para a impureza **B** e 0,8 para a impureza **C**, tendo como referência o tempo de retenção de 10 minutos para o cloridrato de clindamicina. Para o cromatograma obtido com a *Solução teste*, os limites das impurezas em relação à área sob o pico principal são: no máximo 4,0% de impureza **C** e 2,0% de impureza **B**. No máximo 1,0% para qualquer outro composto. O total de impurezas é de, no máximo, 6,0%.

Água (5.2.20.1). 3,0% a 6,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,5%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 7,5: pesar 6,8 g de fosfato monobásico de potássio, solubilizar em 950 mL de água. Ajustar o pH a 7,5 com solução de hidróxido de potássio a 25% (p/v) e completar o volume para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 7,5* e acetonitrila (55:45)

Solução amostra: solubilizar quantidade da amostra, pesada com exatidão, em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução padrão: solubilizar quantidade de cloridrato de clindamicina SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 1,0 mg/mL.

Injetar seis replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 0,85%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CLORIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de clindamicina ($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$).

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato: solubilizar 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 950 mL de água, ajustar o pH em 7,5 com hidróxido de potássio a 25% (p/v) e diluir para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato* e acetonitrila (55:45). Fazer ajustes, se necessário.

Nota: a redução da proporção de acetonitrila na *Fase móvel* aumenta a resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de clindamicina para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução de cloridrato de clindamicina SQR a 1 mg/mL em *Fase móvel*.

Solução (3): diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Fase móvel*.

Injetar 20 μ L da *Solução (2)* e registrar o cromatograma por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para lincomicina, 0,65 para clindamicina B, 0,8 para 7-epiclindamicina e 1,0 para clindamicina. A resolução entre os picos relativos à clindamicina B e à 7-epiclindamicina é, no mínimo, 2,4. A resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L das *Soluções (1)* e *(3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico secundário correspondente à clindamicina B no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (2,0%). A área de qualquer pico secundário correspondente à 7-epiclindamicina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (4,0%). A soma das áreas

de todos os picos secundários obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que três vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (6,0%). Não considerar picos relativos ao solvente ou com área inferior a 0,025 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

Água (5.2.20.1). No máximo 7,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 7,5: pesar 6,8 g de fosfato de potássio monobásico, solubilizar em 950 mL de água. Ajustar o pH a 7,5 com hidróxido de potássio a 25% (p/v) e completar o volume para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 7,5* e acetonitrila (55:45). Fazer ajustes, se necessário.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de clindamicina para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: solubilizar quantidade de cloridrato de clindamicina SQR, pesada com exatidão, em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 1,0 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal. A resolução entre os picos relativos à clindamicina B e à 7-epiclindamicina é, no mínimo, 2,4. A resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos relativos à clindamicina registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₈H₃₃ClN₂O₅S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

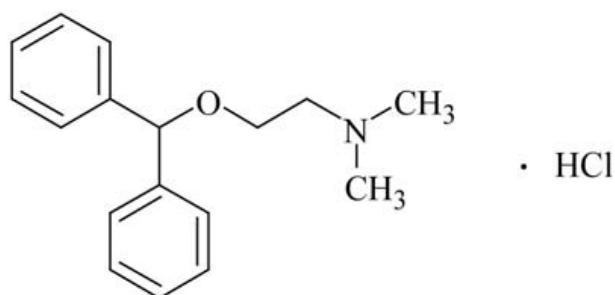
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA
Diphenhydramini hydrochloridum



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$; 291,82
cloridrato de difenidramina; 02979
Cloridrato de 2-difenilmetoxi-*N,N*-dimetiletanamina (1:1)
[147-24-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca, inodoro.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 167 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de difenidramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução da amostra a 0,05% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 253 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de difenidramina SQR.

C. A mancha principal do cromatograma da Solução (1) obtida em Substâncias relacionadas, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a Solução (3).

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A solução aquosa a 0,2% (p/v) e uma solução cinco vezes mais diluída são incolores (5.2.12). A solução aquosa a 0,2% (p/v) não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC G* (5.2.12).

pH (5.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 5,0% (p/v).

Acidez ou alcalinidade. Solubilizar 2,5 g da amostra em 50 mL de água. No máximo 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M é gasto para neutralizar 10 mL da amostra, utilizando vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M são necessários para mudar a cor da solução de rosa para amarelo.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de dietilamina, álcool metílico e clorofórmio (1:20:80), como fase móvel. Ativar a placa a 105 °C, por uma hora. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 2% (p/v), em álcool metílico.

Solução (2): solução da amostra a 0,02% (p/v), em álcool metílico.

Solução (3): solução de cloridrato de difenidramina SQR a 2% (p/v), em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em corrente de ar e nebulizar com ácido sulfúrico. Aquecer a 120 °C, por 10 minutos, até o aparecimento das manchas. Nenhuma mancha obtida com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal, é mais intensa que àquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra, previamente dessecada e solubilizar em 20 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Transferir uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, até mudança de cor para azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,182 mg de $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% da quantidade declarada de $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de difenidramina. Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico 0,1 M e agitar com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar a camada etérea. Alcalinizar a fase aquosa com hidróxido de sódio 5 M e extrair com duas porções de 50 mL de *n*-heptano. Reunir os extratos orgânicos, lavá-los com 10 mL de água, filtrar sobre sulfato de sódio anidro e evaporar o filtrado até a secura. Solubilizar o resíduo em 1 mL de dissulfeto de carbono. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de difenidramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Homogeneizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de difenidramina com duas porções de 15 mL de clorofórmio, filtrando cada porção. Evaporar o filtrado até secura em banho-maria. Dessecar o resíduo em estufa a 80 °C, por uma hora. O resíduo funde em torno de 168 °C.

C. O resíduo obtido no teste **B.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 254 nm (5.2.14), utilizando *meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{21}NO.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de difenidramina SQR, na mesma concentração e preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{21}NO.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Cloridrato de difenidramina*. Preparar a *Solução (1)* e a *Solução (2)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de difenidramina e extrair com três porções de 10 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar os extratos combinados até seca e solubilizar o resíduo em 5 mL de clorofórmio.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com clorofórmio.

Água (5.2.20.1). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,2 g de cloridrato de difenidramina, e solubilizar em 20 mL de ácido acético anidro e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,180 mg de $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir uma quantidade de solução oral contendo 50 mg de cloridrato de difenidramina para um funil de separação. Adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 2 *M* e extrair com três porções de 15 mL de éter etílico, descartando as fases etéreas. Em um segundo funil de separação, solubilizar 50 mg de cloridrato de difenidramina SQR em 25 mL de água. Tratar as soluções como segue: adicionar 2 mL de hidróxido de sódio *M* e extrair com 75 mL de *n*-heptano. Lavar o extrato de *n*-heptano com 10 mL de água, evaporar até *secura* e solubilizar o resíduo em 4 mL de clorofórmio. Filtrar se necessário para clarificar a solução. Determinar rapidamente o espectro de absorção no infravermelho da Solução padrão e da Solução amostra filtradas, usando clorofórmio como branco, em cela de 0,1 mm ou 1 mm e entre 7 μm a 15 μm . No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difenidramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Evaporar à *secura* 1 mL da Solução (1). Solubilizar o resíduo em 0,15 mL de água e adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Produz-se cor amarela, que, pela adição de 0,5 mL de ácido nítrico, muda para vermelha. Adicionar 15 mL de água, esfriar, adicionar 5 mL de clorofórmio e agitar. A camada clorofórmica adquire a coloração violeta.

Solução (1): acidificar volume de solução oral contendo 50 mg de cloridrato de difenidramina com ácido clorídrico 2 *M*, agitar com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar a fração etérea. Extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio, secar os extratos combinados sob sulfato de sódio anidro, filtrar, evaporar o clorofórmio e solubilizar o resíduo em 5 mL de clorofórmio.

C. Adicionar um excesso de hidróxido de sódio *M*. Ocorre desprendimento de vapores de amônio com odor característico, que pode ser reconhecido com o desenvolvimento de coloração vermelha quando um papel filtro fica exposto aos vapores desprendidos.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,0 a 6,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de álcool metílico e clorofórmio (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 5 μL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): utilizar a Solução (1) descrita no teste **B.** de Identificação.

Solução (2): diluir um volume da Solução (1) para 100 volumes com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. Examinar sob luz visível. Nenhuma mancha secundária obtida com a Solução (1) é mais intensa que aquela obtida com a Solução (2).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Cloridrato de difenidramina

Acidificar volume da solução oral, medido com exatidão, contendo 0,1 g de cloridrato de difenidramina com ácido clorídrico 2 M, agitar e extrair com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar as frações etéreas. Alcalinizar a fração aquosa com hidróxido de sódio 5 M e extrair com quatro porções de 25 mL de éter etílico. Lavar os extratos etéreos combinados com duas porções de 5 mL de água. Extrair as águas de lavagem com 15 mL de éter etílico, reunir os extratos etéreos e evaporar à secura. Solubilizar o resíduo em 15 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV e titular o excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando vermelho de metila SI. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV corresponde a 29,180 mg de $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

Cloreto de amônio

Realizar o doseamento do cloreto de amônio quando estiver presente na formulação. Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de NH_4Cl .

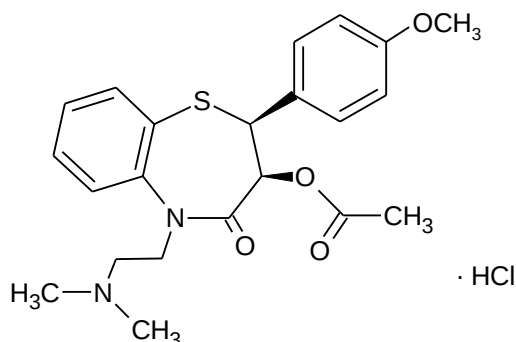
Dissolver um volume da solução oral, medido com exatidão, em 20 mL de uma solução de cloreto de amônio a 5,0 % (p/v) em água. Adicionar mistura de 5 mL de formaldeído previamente neutralizado em presença de fenoltaleína SI e 20 mL de água. Após um a dois minutos, titular lentamente com hidróxido de sódio M SV em presença de 0,2 mL do mesmo indicador. Cada mL de hidróxido de sódio M SV corresponde a 53,490 mg de NH_4Cl . Se a amostra for colorida, tratar previamente com carvão ativado para remoção do corante.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE DILTIAZEM*Diltiazemi hydrochloridum* $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$; 450,98

cloridrato de diltiazem; 03038

Cloridrato de (2S,3S)-3-acetiloxi-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-di-hidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona

[33286-22-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico anidro.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): entre 207,5 °C e 212,0 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): +115 a +120, em relação à substância dessecada. Diluir 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 25 mL com água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de diltiazem SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Solubilizar 1,0 g da amostra em 20 mL de água isenta de dióxido de carbono. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 4,3 a 5,3. Solubilizar 1,0 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,400 g da amostra e solubilizar em uma mistura contendo 2 mL de ácido fórmico anidro e 60 mL de anidrido acético. 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 SV equivale a 45,1 mg de $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo, antianginoso, antiarrítmico.

CLORIDRATO DE DILTIAZEM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Triturar cada comprimido individualmente e transferir, quantitativamente, o pó para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,03 mg/mL, utilizando uma mistura de álcool metílico e água (50:50) como solvente. Preparar *Solução Padrão* nas mesmas condições. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL

Aparelhagem: pás, 75 rpm

Tempos: 30 minutos e três horas

Procedimento: nos tempos de coleta, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 237 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de diltiazem SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no máximo, 60% (Q) da quantidade declarada de $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ se dissolvem em 30 minutos e, no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ se dissolvem em três horas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções imediatamente antes do uso.

Solução de ácido trifluoracético 0,05% (v/v) em água: transferir 0,5 mL de ácido trifluoracético para balão volumétrico de 1000 mL contendo água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução de ácido trifluoracético 0,05% (v/v) em álcool metílico: transferir 0,5 mL de ácido trifluoracético para balão volumétrico de 1000 mL contendo álcool metílico, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Fase móvel: mistura da *Solução de ácido trifluoracético 0,05% (v/v) em álcool metílico* e da *Solução de ácido trifluoracético 0,05% (v/v) em água* (56:44).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 30 mg de cloridrato de diltiazem para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Diluir, quantitativamente, em uma solução de álcool metílico e água (50:50), para obter uma solução com concentração de 0,03 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cloridrato de diltiazem SQR, solubilizar em uma solução de álcool metílico e água (50:50) e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,03 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

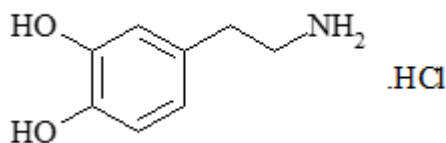
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE DOPAMINA

Dopamini hydrochloridum



$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$; 189,64
cloridrato de dopamina; 03187
Cloridrato de 4-(2-aminoetil)-1,2-benzenodiol
[62-31-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca, ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e solúvel em álcool etílico, álcool metílico e em soluções de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de dopamina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Solubilizar 0,1 g da amostra em 5 mL de ácido sulfúrico. A preparação obtida não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC A* (5.2.12).

pH (5.2.19). 3,0 a 5,5. Determinar em solução aquosa a 4,0% (p/v).

Acidez ou alcalinidade. Solubilizar 0,5 g da amostra em 10 mL de água e adicionar 0,1 mL de vermelho de metila SI e 0,75 mL de hidróxido de sódio 0,01 M SV. Desenvolve-se coloração amarela. Adicionar 1,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M SV. Desenvolve-se coloração vermelha.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto. Proteger as soluções da luz direta.

Tampão: pesar 21 g de ácido cítrico, solubilizar em 200 mL de hidróxido de sódio *M*, diluir para 1000 mL com água e homogeneizar. Transferir 600 mL dessa solução para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M* e homogeneizar.

Eluente A: pesar 1,08 g de 1-octanossulfonato de sódio, solubilizar em 880 mL do *Tampão* e adicionar 50 mL de álcool metílico e 70 mL de acetonitrila. Homogeneizar, filtrar e desgaseificar.

Eluente B: pesar 1,08 g de 1-octanossulfonato de sódio, solubilizar em 700 mL do *Tampão* e adicionar 100 mL de álcool metílico e 200 mL de acetonitrila. Filtrar e desgaseificar.

Gradiente de Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 5	90	10	isocrática
5 – 20	90 → 40	10 → 60	gradiente linear
20 – 25	40	60	isocrática

Solução amostra: preparar, com exatidão, solução da amostra na concentração de 2 mg/mL utilizando *Eluente A* como solvente.

Solução padrão: Transferir 1 mL da *Solução amostra* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Eluente A* e homogeneizar. Transferir 1 mL da solução anterior para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com o mesmo diluente e homogeneizar.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, 10 mg de cloridrato de 3-*o*-metil-dopamina e 10 mg de cloridrato de 4-*o*-metil-dopamina e transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com *Eluente A*. Homogeneizar. Transferir 6 mL da solução anterior para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão*, da *Solução amostra* e da *Solução de resolução* e registrar os cromatogramas. A resolução entre os picos de cloridrato de 3-*o*-metil-dopamina e cloridrato de 4-*o*-metil-dopamina é de, no mínimo, 5,0. A soma das áreas sob os picos obtidos com a *Solução amostra* é, no máximo, duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão* (0,2%). A área de qualquer pico individual é, no máximo, igual a área sob o pico principal obtido com a *Solução padrão* (0,1%). Qualquer outra impureza registrada no cromatograma da *Solução amostra* possui área, no máximo, 0,5 vez a área obtida com o pico principal da *Solução padrão* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método I*. Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra, a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 75 mg da amostra, solubilizar em 5 mL de ácido fórmico anidro e 25 mL de anidrido acético. 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 SV equivale a 18,964 mg de $C_8H_{11}NO_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

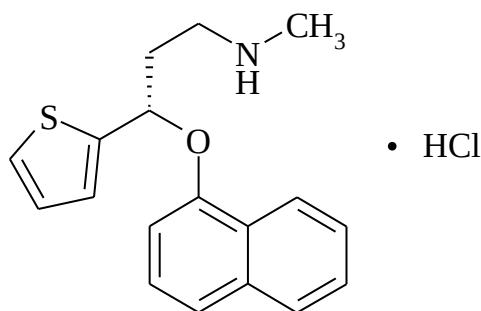
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Simpatomimético.

CLORIDRATO DE DULOXETINA
Duloxetine hydrochloridum



$C_{18}H_{19}NOS.HCl$; 333,88

cloridrato de duloxetina; 03263

Cloridrato de (3S)-N-Metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3 (tiofen-2-il) propan-1-amina

[136434-34-9]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,0% de $C_{18}H_{19}NOS.HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +119 a +127, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **B.** pode ser omitido se for realizado o teste **C.** O teste de identificação **C.** pode ser omitido se for realizado o teste **B.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de duloxetina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução da amostra a 0,0024% (p/v) em acetonitrila, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de cloridrato de duloxetina SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1). Determinar em solução a 0,5% (p/v) em álcool metílico.

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza enantiomérica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica gel OD para separação quiral (5 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* 1 mL/minuto.

Fase móvel: diluir 2 mL de dietilamina para 1000 mL com mistura de álcool isopropílico e hexano (17:83) e homogeneizar.

Solução (1): pesar, com exatidão, 5 mg da amostra, solubilizar em 50 mL de *Fase móvel*, diluir para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (3): pesar, com exatidão, 5 mg de impureza A de duloxetina ((3R)-N-Metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3 (tiofen-2-il) propan-1-amina) e 5 mg da amostra, solubilizar em 100 mL de *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*. A relação sinal-ruído é, no mínimo, 10 para a duloxetina. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. O tempo de retenção relativo entre duloxetina (tempo de retenção cerca de sete minutos) e impureza A é cerca de 1,3. A resolução entre os picos da duloxetina e impureza A é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A área sob o pico relativo à impureza A, obtido com a *Solução (1)*, é, no máximo, igual a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 12 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de pequena quantidade de acetonitrila. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir, em *Fase móvel*, para obter concentração de 0,0012%(p/v).

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a relativa ao solvente, é de, no máximo, 0,4% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,2% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer áreas sob os picos com área menor que 0,05 vez a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos as áreas sob os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Determinar em 2,5 g da amostra dissolvida em álcool metílico. Preparar a solução de referência, utilizando 2,5 mL de solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb) em álcool metílico. Utilizar o *Método II*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 0,12 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver com acetonitrila, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos, se necessário. Diluir, com o mesmo solvente, para obter concentração de 0,0024% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando acetonitrila para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{19}NOS.HCl$ na amostra, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato monobásico 50 mM pH 6,0, contendo 0,3% (v/v) de trietilamina, e acetonitrila (60:40).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 24 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de pequena quantidade de acetonitrila. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Solubilizar, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir sucessivamente, em *Fase móvel*, até concentração de 0,0012% (p/v).

Solução padrão: pesar, com exatidão, 12 mg de cloridrato de duloxetina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de pequena quantidade de acetonitrila. Solubilizar, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir, em *Fase móvel*, até concentração de 0,0012% (p/v).

A eficiência da coluna para o pico do cloridrato de duloxetina é, no mínimo, 5000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{19}NOS.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CLORIDRATO DE DULOXETINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de duloxetina ($C_{18}H_{19}NOS$).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **B.** pode ser omitido se for realizado o teste **C.** O teste de identificação **C.** pode ser omitido se for realizado o teste **B.**

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila, álcool metílico e hidróxido de amônio (85:10:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar o conteúdo de 10 cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de duloxetina, transferir para balão volumétrico de 50 mL e solubilizar com 40 mL de acetonitrila. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos à temperatura ambiente. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução a 1,12 mg/mL de cloridrato de duloxetina SQR, equivalente a 1 mg/mL de duloxetina, em acetonitrila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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 o conteúdo de 10 cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 25 mg de duloxetina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste para *Cápsulas com revestimento entérico (gastroresistente)*.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Estágio ácido:

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 1000 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 11,2 mg de cloridrato de duloxetine SQR, equivalente a 10 mg de duloxetine para balão volumétrico de 100 mL, solubilizar com auxílio de tampão fosfato pH 6,8, completar o volume com tampão fosfato pH 6,8 e homogeneizar. Deixar em banho de ultrassom, se necessário. Diluir, em *Fase móvel*, para obter concentração de 3 µg/mL de duloxetine.

Solução amostra: após o teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em *Fase móvel*, de modo a obter concentração teórica de 3 µg/mL de duloxetine.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar a *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₈H₂₉NOS dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Estágio tampão pH 6,8:

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8, 1000 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos (quando o valor declarado for de 60 mg, utilizar o tempo de 90 minutos)

Solução padrão: transferir, quantitativamente, 11,2 mg de cloridrato de duloxetine SQR, equivalente a 10 mg de duloxetine para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de tampão fosfato pH 6,8, completar o volume com tampão fosfato pH 6,8 e homogeneizar. Deixar em ultrassom, se necessário. Diluir, em *Fase móvel*, para obter concentração de 10 µg/mL de duloxetine.

Solução amostra: após realização do teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em *Fase móvel*, de modo a obter concentração teórica de 10 µg/mL de duloxetine.

Procedimento: após o teste do *Estágio ácido*, transferir as cestas contendo as amostras para cubas contendo 1000 mL de tampão fosfato pH 6,8 e realizar o teste do *Estágio tampão pH 6,8*. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar a *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₈H₂₉NOS dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância:

Estágio ácido: no máximo 10% (Q) da quantidade declarada de C₁₈H₁₉NOS se dissolvem em 120 minutos.

Estágio tampão pH 6,8: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de C₁₈H₁₉NOS se dissolvem no tempo especificado.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar o conteúdo de 20 cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 10 mg de duloxetine para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de pequena

quantidade de acetonitrila, e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir em *Fase móvel*, até obter concentração de 10 µg/mL de duloxetina.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico do solvente, é, no máximo, 0,4% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,2% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,05 vez a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar o conteúdo de 20 cápsulas. Transferir, para um balão volumétrico de 100 mL, quantidade de pó equivalente a 10 mg de duloxetina com o auxílio de 40 mL de acetonitrila. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume para 100 mL com acetonitrila. Diluir, com o mesmo solvente, para obter concentração de 20 µg/mL de duloxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando acetonitrila para ajuste do zero. Calcular a quantidade de duloxetina (C₁₈H₁₉NOS) nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato monobásico 50 mM pH 6,0, contendo 0,3% (v/v) de trietilamina, e acetonitrila (60:40).

Solução amostra: pesar e pulverizar o conteúdo de 20 cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 10 mg de duloxetina para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de pequena quantidade de acetonitrila e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, até obter concentração de 10 µg/mL de duloxetina.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 11,2 mg de cloridrato de duloxetina SQR, equivalente a 10 mg de duloxetina, transferir para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de tampão fosfato pH 6,8, completar o volume com tampão fosfato pH 6,8, solubilizar e homogeneizar. Deixar em banho de ultrassom se necessário. Diluir, em *Fase móvel*, para obter concentração de 10 µg/mL de duloxetina.

A eficiência da coluna para o pico da duloxetina é, no mínimo, 5000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas das replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de duloxetina (C₁₈H₁₉NOS) nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

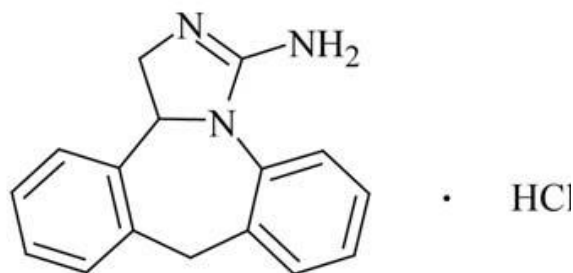
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLORIDRATO DE EPINASTINA
Epinastini hydrochloridum



$C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$; 285,77

cloridrato de epinastina; 03440

Cloridrato de 9,13b-diidro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*] azepin-3-amina (1:1)
[108929-04-0]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou amarela-pálida.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 273 °C a 275 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de epinastina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 300 nm, da solução da amostra a 0,025% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, há máximo em 210 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de cloridrato de epinastina SQR, preparada 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*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 207 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) com base desativada, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico, e álcool metílico (60:40).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 25 mg de amostra, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução a 20 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 25 mg de cloridrato de epinastina SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução a 20 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₆H₁₅N₃.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

CLORIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}N_3.HCl$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de água, álcool butílico e ácido acético glacial (50:40:10), como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência. Em seguida, desprezar a camada inferior. Aplicar, separadamente à placa, 10 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, 10 mg de cloridrato de epinastina e transferir para balão volumétrico de 10 mL com auxílio de 5 mL de álcool metílico. Agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar.

Solução (2): preparar a solução a 1 mg/mL de cloridrato de epinastina SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de dose unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Preparar solução final contendo 20 μ g/mL de cloridrato de epinastina.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 60 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Solução padrão: solubilizar em ácido clorídrico 0,1 M quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de epinastina SQR de modo a obter solução cuja concentração seja (L/900) mg/mL, em que L é a quantidade declarada, em miligramas, de cloridrato de epinastina por comprimido.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar imediatamente. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *cloridrato de epinastina*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}N_3.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}N_3.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de epinastina*. Preparar as *Soluções amostra* e *padrão* conforme descrito a seguir.

Solução amostra: pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de epinastina e transferir para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio de 30 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom à temperatura ambiente por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, agitar e filtrar. Transferir alíquota equivalente a 4 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 25 mg de cloridrato de epinastina SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de álcool metílico. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 4 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}N_3.HCl$, nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

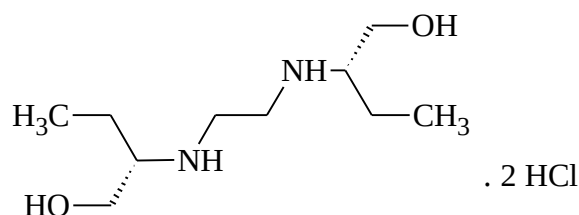
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE ETAMBUTOL
Ethambutoli hydrochloridum



$C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$; 277,23

cloridrato de etambutol; 03642

Cloridrato de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(1,2-etanodi-ildi-imino)bis-1-butanol (2:1)

[1070-11-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó de coloração branca, cristalino e higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool etílico e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 199 °C a 204 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +5,8 a +6,6, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 10,0% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observado no espectro de cloridrato de etambutol SQR preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução* (2), obtida em *Limite de aminobutanol*, corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução* (4).

C. A solução aquosa a 10% (p/v) satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,7 a 4,0. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Limite de aminobutanol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, água e álcool

metílico (10:15:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 50 mg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução da amostra a 5 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): solução de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL em álcool metílico.

Solução (4): solução de cloridrato de etambutol SQR a 5 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer a 110 °C por 10 minutos. Resfriar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a placa a 110 °C por cinco minutos. Qualquer mancha secundária correspondente ao aminobutanol obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1,0%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra, solubilizar em 100 mL de ácido acético glacial e 5 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

B. Pesar, com exatidão, 0,1 g da amostra e solubilizar em 20 mL de uma solução preparada da seguinte maneira: mistura de 4 mL de sulfato cúprico SR com 70 mL de hidróxido de amônio 2 M, adição de 10 mL de hidróxido de sódio M e diluição para 100 mL com água. Após a completa solubilização, completar o volume para 25 mL com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir o ângulo de rotação das soluções em tubo adequado (5.2.8), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ na amostra a partir das leituras dos ângulos obtidos.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antibacteriano (tuberculostático).

CLORIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de cloridrato de etambutol ($C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$). Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol e homogeneizar com 3 mL de álcool metílico em gral de vidro. Adicionar 5 mL de álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Recolher o filtrado em béquer contendo 100 mL de acetona. Agitar a mistura e deixar ocorrer cristalização por 15 minutos. Remover o sobrenadante e secar os cristais com ar comprimido. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de etambutol*.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol e agitar com 10 mL de água. Adicionar 2 mL de sulfato cúprico a 1% (p/v) e 1 mL de hidróxido de sódio *M*. Desenvolve-se coloração azul.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 1 g de cloridrato de etambutol solubilizar em 10 mL de água. A solução obtida satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cesta, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar, desprezando os 10 mL iniciais. Determinar a quantidade de etambutol dissolvido conforme descrito no método **A.** em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 22,2 mg de cloridrato de etambutol SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Solubilizar e completar o volume com o meio de dissolução. Homogeneizar e filtrar.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de aminobutanol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio concentrado, água e álcool metílico (10:15:75), 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. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,5 g de cloridrato de etambutol, adicionar 7 mL álcool metílico e agitar por cinco minutos. Completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e filtrar, de modo a obter solução a 50 mg/mL.

Solução (2): solução de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer a 110 °C por 10 minutos. Resfriar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a 110 °C por cinco minutos. Qualquer mancha secundária corresponde ao aminobutanol obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão acetato de amônio pH 5,0: transferir quantitativamente 50 g de acetato de amônio e 0,2 g de acetato de cobre para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água, homogeneizar e ajustar a pH 5,0 com ácido acético glacial.

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato de amônio pH 5,0* e álcool metílico (94:6).

Diluyente: água e álcool metílico (94:6).

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de etambutol para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*. Agitar e filtrar. Diluir em *Fase móvel* para obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de cloridrato de etambutol SQR em solubilizar em *Diluyente*, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Solução padrão* e *Solução amostra*.

B. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó 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 cinco minutos. Extrair com cinco porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os estratos clorofórmicos em béquer e evaporar em banho-maria até volume de aproximadamente 25 mL. Filtrar em papel para um erlenmeyer. Lavar o béquer e o papel de filtro com 100 mL de ácido acético glacial. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*, utilizando como indicador 10 gotas de 1-naftolbenzeína SI e como agente titulante ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias.. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de cloridrato de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$.

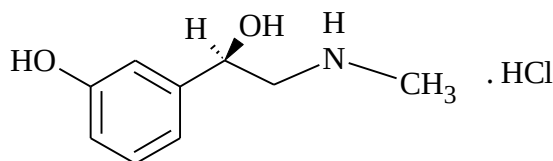
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE FENILEFRINA
Phenylephrini hydrochloridum



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$; 203,65
cloridrato de fenilefrina; 03926
Cloridrato de (1R)-2-metilamino-1-(3-hidroxifenil)etanol
[61-76-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 140 °C a 145 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -43 a -47,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução aquosa a 2,0% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de fenilefrina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar, com exatidão, 10 mg da amostra, solubilizar em 1 mL de água e adicionar 50 µL de uma solução de sulfato de cobre a 125 g/L e 1 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 200 g/L. Desenvolve-se coloração violeta. Adicionar 1 mL de éter e agitar, a camada superior permanece incolor.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 2% (p/v) é límpida (5.2.24) e incolor (5.2.12).

Acidez e alcalinidade. Adicionar a 10 mL de uma solução aquosa a 2% (p/v), 0,1 mL de uma solução de vermelho de metila SI e 0,2 mL de hidróxido sódio 0,01 M. A solução desenvolve coloração

amarela. No máximo 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M deve ser gasto para a solução desenvolver coloração vermelha.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 55 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada ao grupamento octadecilsilano (3 µm), mantida à temperatura de 45 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Solução tampão pH 2,8: pesar 3,25 g de octanosulfonato de sódio monoidratado, solubilizar em 1000 mL de água e ajustar o pH em $2,8 \pm 0,1$ com ácido fosfórico SR.

Diluyente: mistura do *Eluente A* e *Eluente B* (80:20 v/v).

Eluente A: mistura de acetonitrila e solução tampão pH 2,8 (10:90 v/v).

Eluente B: mistura de solução tampão pH 2,8 e acetonitrila (10:90 v/v).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 3	93	7	isocrática
3 - 13	93 → 70	7 → 30	gradiente linear
13 - 14	70 → 93	30 → 7	gradiente linear

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg de cloridrato de fenilefrina, transferir para balão volumétrico de 50 mL, solubilizar com 30 mL de *Diluyente* e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução de referência: transferir 5 mL da *Solução amostra* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução de resolução: dissolver o conteúdo de um frasco de *Cloridrato de fenilefrina para identificação de pico SQR* (contendo as impurezas C e E) em 2 mL do *Diluyente*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção é cerca de 2,8 minutos para a fenilefrina e os tempos de retenção relativos são cerca de 1,3 para a impureza C e 3,6 para a impureza E. O fator de cauda para o pico principal não é maior que 1,9. Relação de pico e vale: mínimo de 5, em que H_p = altura acima da linha de base do pico devido à impureza C; H_v = altura acima da linha de base do ponto mais baixo da curva que separa este cume do pico devido à fenilefrina.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução amostra* e da *Solução de referência*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Para calcular a quantidade de impureza C e E, multiplicar a área sob o pico de cada impureza por 0,5.

Impureza C e E: para cada pico de impureza C e E obtido na *Solução amostra*, a área não é maior que a área sob o pico principal obtido coma a *Solução de referência* (0,1%).

Impurezas inespecíficas: para cada pico de impureza obtido na *Solução amostra*, a área não é maior que a área sob o pico principal obtido coma a *Solução de referência* (0,1%).

Impurezas totais: o somatório das áreas sob os picos de impureza obtidos na *Solução amostra* não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido coma a *Solução de referência* (0,2%).

Desconsiderar: picos de impurezas com áreas inferiores a 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido coma a *Solução de referência* (0,05%).

Sulfatos (5.3.2.2). Transferir 15 mL de uma solução aquosa a 2% (p/v) para tubo de Nessler. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos (5.3.2.2)*. No máximo 0,05% (500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por quatro horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, 0,15 g da amostra e solubilizar em uma mistura de 0,5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 80 mL de álcool etílico a 96%. Titular com hidróxido de sódio etílico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,37 mg de $C_9H_{13}NO_2.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

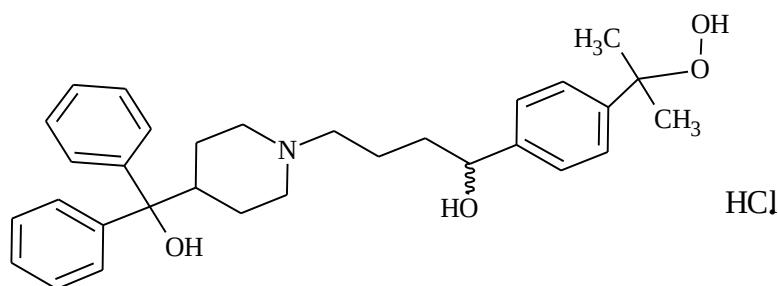
Conservar ao abrigo de luz, umidade e luz natural direta.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticolinérgico.

CLORIDRATO DE FEXOFENADINA*Fexofenadini hydrochloridum* $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$; 538,12

cloridrato de fexofenadina; 04038

Cloridrato do ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α,α -dimetil-benzoacético (1:1)

[153439-40-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou branco pálido.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, muito solúvel em álcool etílico e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 195 °C a 197 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de fexofenadina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 370 nm, de solução a 0,0014% (p/v) em álcool etílico, exibe um ombro característico em 220 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de fexofenadina SQR.

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

Cloretos. Pesar 0,3 g da amostra e solubilizar em 50 mL de álcool metílico. Titular potenciometricamente com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto. Deve apresentar teor entre 6,45% a 6,75% de cloreto, calculado sobre a substância anidra.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo 0,5%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 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 de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (50:50). Ajustar o pH em 3,2 com ácido clorídrico M.

Solução amostra: pesar 20 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de cloridrato de fexofenadina SQR e solubilizar em *Fase móvel* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 2500 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₃₂H₃₉NO₄.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

CLORIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar quantidade suficiente de comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a cerca de 60 mg de cloridrato de fexofenadina para um tubo com tampa. Adicionar 10 mL da mistura de acetonitrila e álcool metílico (10:1), e agitar em vórtex por um a dois minutos até dispersão da amostra. Deixar a solução em repouso por 10 minutos ou centrifugar por dois a três minutos. Filtrar, usando um filtro de 0,45 µm politetrafluoretileno, para um frasco de 50 mL. Evaporar o solvente até cerca de 0,5 mL usando fluxo de nitrogênio com suave aquecimento (não exceder a 75 °C). Adicionar 5 mL de água e cinco gotas de ácido clorídrico diluído, agitar e induzir a precipitação. Introduzir em banho de gelo por 30 minutos. Filtrar a solução para cadinho de vidro sinterizado de 10 µm a 15 µm. Secar o precipitado em estufa a 105 °C por uma hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fexofenadina SQR, preparado de maneira idêntica. Para preparar a dispersão de brometo de potássio com a fexofenadina SQR, deve-se transferir cerca de 60 mg do padrão para um tubo com tampa e proceder a partir de “Adicionar 10 mL da mistura de acetonitrila e álcool metílico (10:1) ...”.

B. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 14 mg de cloridrato de fexofenadina e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de álcool etílico. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fexofenadina*.

C. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de fexofenadina e agitar com 10 mL de álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fexofenadina*.

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de fexofenadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota de dissolução e diluir até concentração próxima à da *Solução padrão*, utilizando *Fase móvel* como diluente.

Tolerância: no mínimo 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de fexofenadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de fexofenadina para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 120 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

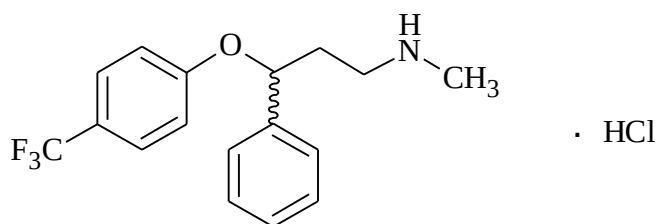
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Soluções padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA*Fluoxetini hydrochloridum*C₁₇H₁₈F₃NO.HCl; 345,79

cloridrato de fluoxetina; 04177

Cloridrato de *N*-metil- γ -[4-(trifluormetil)fenoxi] benzenopropanamina (1:1)

[56296-78-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C₁₇H₁₈F₃NO.HCl, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 158,4 °C a 158,9 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -0,05 a +0,05. Determinar em solução a 2% (p/v) em mistura de água e álcool metílico (15:85).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada e dispersa em brometo de potássio há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de fluoxetina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de cloridrato de fluoxetina SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,6: pesar 3,395 g de sulfato de tetrabutilamônio e 1,361 g de fosfato de potássio monobásico, transferir para balão volumétrico de 1000 mL, solubilizar em 900 mL de água, ajustar o pH para 3,6 com hidróxido de amônio e completar o volume com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,6* e acetonitrila (78:22).

Solução (1): pesar, com exatidão, 30 mg de cloridrato de fluoxetina SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL, solubilizar na *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1,2 µg/mL.

Solução (2): pesar, com exatidão, 30 mg da amostra, transferir 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 é, no máximo, 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 10%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. Calcular a porcentagem de cada impureza da *Solução (2)* a partir da fórmula: $0,1(r_i/r_p)$, onde r_i é a resposta do pico de impureza na *Solução (2)* e r_p é a resposta do pico referente à fluoxetina na *Solução (1)*. No máximo 0,15% de impureza com tempo de retenção relativo de 0,88 e no máximo 0,1% de outra impureza individual. No máximo 0,5% de impurezas totais.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,67 g da amostra. Utilizar solução padrão de chumbo 2 ppm. No máximo 0,003% (30 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 75 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e solubilizar 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 a quantidade de $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 227 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão trietilamina pH 6,0: transferir 10 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar cerca de 980 mL de água, ajustar o pH para 6,0 com ácido fosfórico e completar o volume com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão trietilamina pH 6,0*, tetraidrofurano e álcool metílico (6:3:1).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 27,5 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Solubilizar com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 27,5 mg de cloridrato de fluoxetina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Solubilizar em *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 μL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μL da *Soluções padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS

Contém cloridrato de fluoxetina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina para béquer, solubilizar 10 mL de álcool etílico e filtrar. Lavar o recipiente com 5 mL do mesmo solvente e evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa sob pressão reduzida, por três horas satisfaz ao teste **A.** de Identificação da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina, transferir para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 227 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de fluoxetina SQR na concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), preparada com o mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 70% (Q) da quantidade declarada de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução (2)* como descrito a seguir.

Solução (2): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina, transferir para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 8 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar replicatas de 20 μ L da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no cromatograma da *Solução (2)*, utilizando a fórmula: $100 (r_i / r_t)$ em que r_i é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo à fluoxetina, e r_t 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 0,40% de impureza total.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 15 mg de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$), transferir para balão volumétrico de 100 mL e acrescentar 70 mL de *Fase móvel*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO$) nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno, acetona e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (50:50:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de flurazepam, transferir para béquer, adicionar 10 mL de álcool metílico, agitar por cinco minutos e filtrar.

Solução (2): solução de cloridrato de flurazepam SQR a 2 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Proceder ao abrigo da luz. Pesar individualmente e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de água e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Adicionar 80 mL de álcool metílico e submeter ao banho de ultrassom por mais cinco minutos. Agitar por 10 minutos e completar o volume com álcool metílico. Centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir sucessivamente com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M de modo a obter concentração de 0,003% (p/v) de cloridrato de flurazepam. Preparar solução padrão conforme descrito no *Doseamento*. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 284 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 319$, em 284 nm, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar com auxílio de membrana com porosidade de 0,45 µm. Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm **(5.2.14)**, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de flurazepam SQR na concentração de 0,0033% (p/v).

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ se dissolvem em 20 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

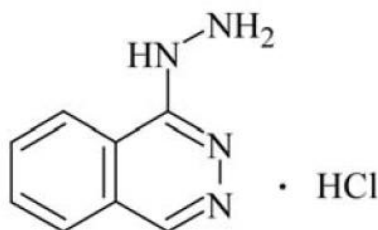
Realizar o doseamento ao abrigo da luz. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,3 g de cloridrato de flurazepam e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de água e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Adicionar 80 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por mais cinco minutos. Agitar por 10 minutos e completar o volume com álcool metílico. 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 na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 284 nm **(5.2.14)**, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 319$, em 284 nm, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA*Hydralazini hydrochloridum*

C₈H₈N₄.HCl; 196,64

cloridrato de hidralazina; 04647

Cloridrato de 1-hidrazinilftalazina (1:1)

[304-20-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₈H₈N₄.HCl, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): 275 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em cloreto de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de hidralazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução a 0,002% (p/v) em água, há máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de cloridrato de hidralazina SQR. Os valores das absorvâncias são de, aproximadamente, 1,1, 1,1, 0,53 e 0,43, respectivamente.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. A solução aquosa da amostra a 0,025% (p/v) satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 4,2. Determinar em solução a 2% (p/v) em água.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução teste: pesar, com exatidão, 25 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, solubilizar em 30 mL de ácido acético 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 1,0% da área total dos picos obtidos, incluindo a do pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Umedecer o resíduo obtido em *Resíduo por incineração* com 2 mL de ácido clorídrico, evaporar, secar e adicionar 20 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados, Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 110 °C, por 15 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL com tampa e solubilizar 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 potenciometricamente, excluindo o clorofórmio. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo nitrila (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: solubilizar 1,44 g de laurilsulfato de sódio e 0,75 g de brometo de tetrabutilamônio em 770 mL de água, adicionar 230 mL de acetonitrila e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH para 3,0 com ácido sulfúrico 0,05 M.

Solução amostra: pesar, com exatidão, quantidade da amostra e solubilizar em ácido acético 0,1 M de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de cloridrato de hidralazina SQR e solubilizar em ácido acético 0,1 M de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução de resolução: preparar solução em ácido acético 0,1 M contendo aproximadamente 0,25 mg de cloridrato de hidralazina SQR e 50 µg de ftalazina por mililitro. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,65 para a ftalazina e 1,0 para o cloridrato de hidralazina. A resolução entre os picos de ftalazina e de cloridrato de hidralazina é, no mínimo, 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina, transferir para funil de separação e adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até secura. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina, transferir para béquer, adicionar 50 mL de mistura de álcool metílico e água (1:2), homogeneizar e filtrar. Concentrar o filtrado em banho-maria até 10 mL e deixar esfriar. A 5 mL da solução concentrada, adicionar 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em álcool etílico. Produz-se precipitado laranja.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Triturar cada comprimido até pó fino, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de mistura de álcool metílico e água (1:2). Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, a partir de “Agitar mecanicamente...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,01 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$

dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de hidralazina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,01 M.

Tolerância: no mínimo 60% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina e transferir 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 potenciometricamente. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de hidralazina, transferir para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de mistura de álcool metílico e água (1:2). Agitar, mecanicamente, por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar a solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina, transferir para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de ácido acético 0,1 M e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.** e **D.**

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para funil de separação. Adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até seca. O resíduo responde ao teste **A.** de Identificação da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

B. Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,002% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para um béquer e adicionar água, se necessário, para obter volume final de 10 mL. Transferir a 5 mL da solução, 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em álcool etílico. Produz-se precipitado laranja.

E. Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,025% (p/v). A solução obtida satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,4 a 4,4.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 1,45 UE/mg de cloridrato de hidralazina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Transferir, para erlenmeyer de 250 mL com tampa, volume da solução injetável contendo o equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina, 25 mL de água e prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina* a partir de “Adicionar 35 mL de ácido clorídrico...”. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, para balão volumétrico de 100 mL, volume da solução contendo o equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina e completar o volume com mistura de álcool metílico e água (1:2). Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir, para balão volumétrico de 50 mL, volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

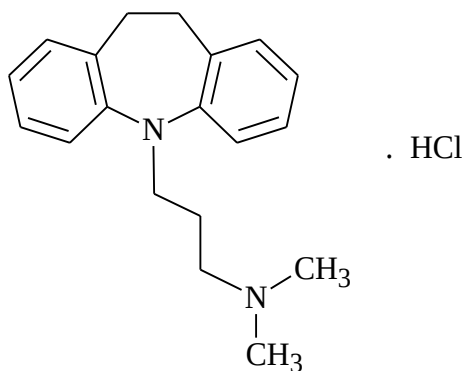
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE IMIPRAMINA

$C_{19}H_{24}N_2.HCl$; 316,87

cloridrato de imipramina; 04837

Cloridrato de 10,11-di-hidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina-5-propanamina (1:1)
[113-52-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca a levemente amarelada.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 170 °C a 174 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de imipramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,6 a 5,0. Determinar em solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido clorídrico, água, ácido acético

glacial e acetato de etila (5:5:35:55), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solubilizar 0,25 g da amostra em álcool metílico e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool metílico. Diluir 1 mL da solução resultante para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): solubilizar 5 mg de iminodibenzila em álcool metílico e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em mistura de água e ácido sulfúrico (4:1). Qualquer mancha secundária, correspondente ao iminodibenzila, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,2%). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal e do iminodibenzila, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Metais pesados (5.3.2.3). Prosseguir conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 269 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de perclorato de sódio 0,06 M, acetonitrila e trietilamina (625:375:1). Ajustar o pH para 2,0 com ácido perclórico.

Solução amostra: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, da amostra em mistura de água e acetonitrila (5:3) de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de imipramina SQR em mistura de água e acetonitrila (5:3) para obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução de resolução: preparar solução contendo cloridrato de imipramina SQR e cloridrato de desipramina SQR a 0,3 mg/mL, cada, em mistura de água e acetonitrila (5:3).

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos do cloridrato de imipramina e do cloridrato de desipramina é, no mínimo, 1,3. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrado para o cloridrato de imipramina é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₉H₂₄N₂. HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CLORIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS

Contém cloridrato de imipramina equivalente a, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{19}H_{24}N_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cloridrato de imipramina e homogeneizar com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e evaporar para reduzir o volume. Adicionar éter etílico até que se produza uma solução turva. Deixar em repouso. O precipitado, após filtração seguida de recristalização em acetona, apresenta ponto de fusão em torno de 172 °C.

B. Solubilizar 5 mg dos cristais obtidos no teste **A.** de *Identificação* em 2 mL de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração azul.

C. Os cristais obtidos no teste **A.** de *Identificação* respondem as reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,01 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 250 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{24}N_2.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de imipramina SQR de concentração conhecida, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{24}N_2.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *cloridrato de Imipramina*. Preparar as *Soluções (1), (2) e (3)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,2 g de cloridrato de imipramina e adicionar 30 mL de clorofórmio. Filtrar. Evaporar o filtrado até seca. Solubilizar o resíduo em 10 mL de álcool metílico.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool metílico. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): preparar solução a 60 µg/mL de iminodibenzila em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico (1:4). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* apresenta coloração azul. Qualquer mancha secundária, correspondente ao iminodibenzil, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,2%). Qualquer mancha secundária obtida diferente da mancha principal não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

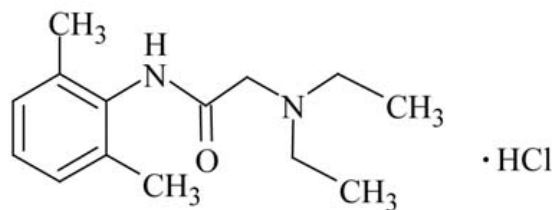
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de imipramina, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar, mecanicamente, por 40 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de C₁₉H₂₄N₂.HCl nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 264$, em 250 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA
Lidocaini hydrochloridum

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$; 270,80

cloridrato de lidocaína; 05314

Cloridrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida (1:1)
[73-78-9]

$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$; 288,81

cloridrato de lidocaína monoidratada; 11386

Cloridrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida hidratado (1:1:1)
[6108-05-0]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,5% de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 74 °C a 79 °C, para a forma monoidratada.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 5,5. Determinar em solução aquosa a 0,5% (p/v).

Limite de 2,6-dimetilanilina.

Solução teste: pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com álcool metílico.

Solução de 2,6-dimetilanilina: pesar, com exatidão, 50 mg de 2,6-dimetilanilina, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico.

Procedimento: utilizar três tubos de Nessler e realizar o ensaio da seguinte maneira: no primeiro tubo colocar 2 mL da *Solução teste*, no segundo tubo 1 mL da *Solução de 2,6-dimetilanilina* e 1 mL de álcool metílico e no terceiro tubo 2 mL de álcool metílico (branco). Adicionar em cada tubo 1 mL de solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em álcool metílico, recentemente preparada e 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso durante 10 minutos à temperatura ambiente. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da *Solução teste* deve estar entre o branco e a coloração amarela obtida na *Solução de 2,6-dimetilanilina* (100 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar 1,0 g da amostra. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados, Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos. Pesar, 0,2 g da amostra e solubilizar em 20 mL de água e 2 mL de ácido clorídrico 3 M. Homogeneizar e adicionar 1 mL de cloreto de bário 12% (p/v). Concomitantemente preparar o padrão de referência pela mistura de 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,02 M com 22 mL de água e 1 mL de cloreto de bário 12% (p/v). Deixar em repouso por 10 minutos. A turbidez obtida pela amostra não é mais intensa do que a turbidez obtida pelo padrão de referência. No máximo 0,1%.

Água (5.2.20.1). 5,0% a 7,0%, para a forma monoidratada.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

Quando o rótulo indicar que a substância é estéril, ela deve cumprir os testes de esterilidade e endotoxinas bacterianas. Quando o rótulo indicar que a substância deve ser esterilizada durante a produção ou a substância é destinada à produção de preparações estéreis não-parenterais, ela deve cumprir o teste de endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 1,1 UE/mg de cloridrato de lidocaína.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, 0,22 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 125 mL e solubilizar em 50 mL de álcool etílico. Adicionar 5,0 mL de ácido clorídrico 0,01 M e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 27,08 mg de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: homogeneizar 50 mL de ácido acético glacial e 930 mL de água. Ajustar o pH para 3,4 com hidróxido de sódio *M*. Misturar quatro volumes dessa solução com um volume de acetonitrila. O tempo de retenção da lidocaína deve estar entre quatro e seis minutos.

Solução amostra: transferir 100 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: solução de cloridrato de lidocaína SQR a 2,0 mg/mL em *Fase móvel*.

Solução de resolução: preparar solução de metilparabeno a 220 µg/mL utilizando a *Fase móvel* como diluente. Misturar 2 mL dessa solução e 20 mL da *Solução padrão*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de lidocaína e metilparabeno é, no mínimo, 3. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

Quando a matéria-prima é utilizada no processo de fabricação de injetáveis ou outras formas farmacêuticas estéreis, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ em base hidrofílica, viscosa e estéril.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar, com exatidão, quantidade de gel equivalente a 80 mg de cloridrato de lidocaína e transferir para um tubo de ensaio, adicionar 4 mL de ácido clorídrico e aquecer em banho de água por 10 minutos. Deixar esfriar, transferir para funil de separação com auxílio de 20 mL de água, adicionar hidróxido de sódio 5 M até ocorrer a completa precipitação do fármaco e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio. Juntar as fases orgânicas e filtrar com sulfato de sódio anidro. Evaporar o filtrado em banho de água até *secura*, sob corrente de nitrogênio. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Solubilizar 20 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em 1 mL de álcool etílico, adicionar 0,5 mL de cloreto cobaltoso a 10% (p/v), 0,5 mL de hidróxido de sódio 5 M e agitar por dois minutos. Produz-se precipitado verde-azulado.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 7,0.

Limite de 2,6-dimetilanilina. Pesar, com exatidão, quantidade de gel equivalente a 25 mg de cloridrato de lidocaína anidra e homogeneizar com água suficiente para produzir 5 mL e agitar em agitador de vórtex. A 2 mL dessa mistura, transferir 1 mL de solução, recentemente preparada, de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em álcool metílico. Agitar em agitador de vórtex e adicionar 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso durante 10 minutos à temperatura ambiente. Preparar solução padrão de 2,6-dimetilanilina nas mesmas condições, utilizando 2 mL de uma 2,6-dimetilanilina a 0,0002% (v/v) em álcool metílico, ao invés da solução do gel. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da solução teste não é mais intensa do que a obtida na solução padrão de 2,6-dimetilanilina.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, quantidade de gel equivalente a 20 mg de cloridrato de lidocaína e transferir para funil de separação contendo 10 mL de água. Agitar para diluir, adicionar 1 mL de hidróxido de amônio 6 M e extrair com quatro porções de 20 mL de clorofórmio. Juntar as fases orgânicas e evaporar em corrente de ar quente. Adicionar 25 mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV antes que o último traço de clorofórmio seja evaporado. Completar a evaporação do clorofórmio e titular o

excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,01 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 2,708 mg de $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. A tampa, devido à esterilidade, deve apresentar dispositivo indicativo de abertura do tubo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}N_2O$ em pomada base hidrofílica.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar, com exatidão, quantidade de pomada equivalente a 300 mg de lidocaína e transferir para funil de separação contendo 20 mL de água. Agitar para diluir e extrair com duas porções de 30 mL de hexano. Lavar o combinado dos extratos orgânicos com 10 mL de água e evaporar em corrente de ar quente. Secar o resíduo utilizando sílica-gel por 24 horas, sob pressão reduzida. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo cristalino obtido na extração do fármaco, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína padrão, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de 2,6-dimetilanilina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Tampão pH 8,0: transferir a uma solução de fosfato de potássio dibásico a 0,685% (p/v), quantidade suficiente de fosfato de potássio monobásico a 0,408% (p/v) até pH 8,0.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 8,0* e álcool metílico (35:65).

Solução (1): pesar, com exatidão, quantidade de pomada contendo o equivalente a 50 mg de lidocaína, transferir para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução de (2): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de 2,6-dimetilanilina em álcool metílico para obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel* até concentração de 0,04 μ g/mL.

Solução (3): homogeneizar iguais volumes de solução de lidocaína SQR 0,1 mg/mL em *Fase móvel* e solução de 2,6-dimetilanilina 0,05 g/mL em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1 para a 2,6-dimetilanilina e de 0,5 para lidocaína.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução (1)* e 20 μ L da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo à 2,6-dimetilanilina, obtido

com a *Solução (1)*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 0,04% (400 ppm) em relação ao conteúdo de lidocaína.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de lidocaína gel*. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 2,343 mg de $C_{14}H_{22}N_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$. Solução estéril de cloridrato de lidocaína em água para injetável.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume de solução injetável contendo o equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína para bquer e adicionar volume de hidróxido de sódio 5 M até alcalinizar a solução. Filtrar e lavar o resíduo com água. Solubilizar o resíduo em 1 mL de álcool etílico, adicionar 0,5 mL de cloreto cobaltoso a 10% (p/v) e agitar por dois minutos. Produz-se precipitado azul-esverdeado.

B. Para volume de solução injetável contendo o equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína, transferir 10 mL de ácido pícrico SR. O ponto de fusão do precipitado obtido, após lavar com água e secar a 105 °C, é em torno de 229 °C.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de 2,6-dimetilanilina. Em um volume de solução injetável contendo o equivalente a 25 mg de cloridrato de lidocaína, adicionar, se necessário, água suficiente para produzir 10 mL. Adicionar hidróxido de sódio 2 M até alcalinizar a solução e extrair com três porções de 5 mL de clorofórmio. Filtrar os combinados dos extratos orgânicos sob sulfato de sódio anidro e lavar o filtro com 5 mL de clorofórmio. Evaporar o filtrado até secar sob pressão de 2 kPa. Solubilizar o resíduo em 2 mL de álcool metílico, adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em álcool metílico, recentemente preparada, e 2 mL de ácido acético glacial. Preparar solução de 2,6-dimetilanilina da mesma maneira utilizando 10 mL de uma solução de 2,6-dimetilanilina a 0,0001% (p/v) em álcool metílico, ao invés da solução injetável. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da solução contendo a amostra não deve ser mais intensa do que a obtida na solução de 2,6-dimetilanilina.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 1,1 UE/mg de cloridrato de lidocaína.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Em um volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína, adicionar hidróxido de sódio 2 M até alcalinizar a solução, e extrair com três porções de 20 mL de clorofórmio. Lavar cada extrato orgânico com 10 mL de água (utilizar sempre os mesmos 10 mL de água). Filtrar os combinados orgânicos extraídos em filtro umedecido com clorofórmio e lavar o filtro com 10 mL de clorofórmio. Juntar os

combinados orgânicos filtrados e os de lavagem. Titular com ácido perclórico 0,02 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínico SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 5,416 mg de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida entre 20 °C e 25 °C $\pm$ 1 °C da temperatura selecionada; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: homogeneizar 50 mL de ácido acético glacial e 930 mL de água. Ajustar o pH para 3,4 com hidróxido de sódio M. Misturar quatro volumes dessa solução com um volume de acetonitrila. A composição da *Fase móvel* pode ser ajustada para que o pico da lidocaína tenha tempo de retenção entre 4 e 6 minutos.

Solução amostra: transferir volume de solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: transferir 42,5 mg de lidocaína SQR, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL e solubilizar com aquecimento, se necessário, em 0,5 mL de ácido clorídrico M. Completar o volume com *Fase móvel* de modo a obter solução a 1,7 mg/mL de lidocaína.

Solução de resolução: preparar solução de metilparabeno a 0,22 mg/mL utilizando *Fase móvel* como diluente. Misturar 2 mL dessa solução e 20 mL da *Solução padrão*.

Injetar replicatas de 20 μL da *Solução de resolução*. A resolução entre lidocaína e metilparabeno é, no mínimo, 3. Injetar replicatas de 20 μL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

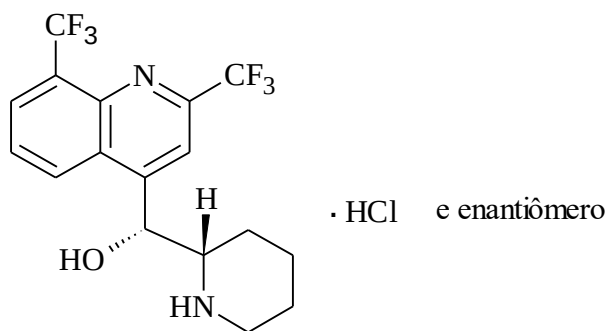
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE MEFLOQUINA
Mefloquini hydrochloridum



$C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$; 414,77

cloridrato de mefloquina; 05577

Cloridrato de (*αS*)-*rel-α*-(2*R*)-2-piperidinil-2,8-bis-(trifluormetil)-4-quinolinametanol (1:1)
 [51773-92-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{17}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 259 °C a 260 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -0,2 a +0,2. Determinar em solução a 5% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de mefloquina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, solubilizar, separadamente, padrão e amostra em álcool metílico e evaporar até a secura. Obter novos espectros com os resíduos.

B. Pesar 20 mg da amostra, acrescentar 0,2 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se fluorescência azul sob luz ultravioleta (365 nm).

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), capeada; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto. Equilibrar a coluna por 30 minutos com fluxo de 2 mL/minuto.

Fase móvel: solubilizar 1 g de brometo de tetraeptilamônio em mistura de álcool metílico, bissulfato de sódio a 0,15% (p/v) e acetonitrila (2:4:4).

Solução (1): solução da amostra a 4 mg/mL em *Fase móvel*.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (3): pesar, com exatidão, 8 mg de cloridrato de mefloquina SQR e 8 mg de sulfato de quinidina e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Solubilizar e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para quinidina e 1,0 para mefloquina. A resolução entre os picos de mefloquina e quinidina é, no mínimo, 8,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, 10 vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A área sob qualquer pico com tempo de retenção relativo de cerca de 0,7 obtido com a *Solução (1)* não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A área sob qualquer pico obtido com a *Solução (1)*, exceto o pico principal e o pico com tempo de retenção relativo de cerca de 0,7 não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto o pico principal não é maior que cinco vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,2 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

Metais pesados (5.3.2.3). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Solubilizar 0,3 g da amostra em 15 mL de ácido fórmico anidro e 40 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 41,477 mg de C₁₇H₁₆F₆N₂O.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

CLORIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cloridrato de mefloquina, transferir para béquer e adicionar cinco gotas de ácido nítrico. Agitar com 50 mL de água e filtrar em papel de filtro para filtração lenta. Adicionar ao filtrado nitrato de prata SR. Forma-se precipitado branco caseoso, insolúvel em ácido nítrico, mas solúvel em ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6 M.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 283 nm (**5.2.14**) utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de mefloquina SQR na concentração de 0,006% (p/v), preparada no mesmo solvente. Para assegurar a completa solubilização do cloridrato de mefloquina SQR, pode-se utilizar até 5% (v/v) de álcool metílico na primeira diluição.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ se dissolvem em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de mefloquina, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com álcool metílico. Filtrar. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,004% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 283 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 283 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 3,5: pesar 6,80 g de fosfato de potássio monobásico e transferir para balão volumétrico de 1000 mL. Solubilizar e completar o volume com água. Ajustar o pH para 3,5 com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,5* e álcool metílico (40:60).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de mefloquina, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar cerca de 80 mL de álcool metílico e deixar em ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 10 mg de cloridrato de mefloquina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar cerca de 80 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão de áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 1,0%.

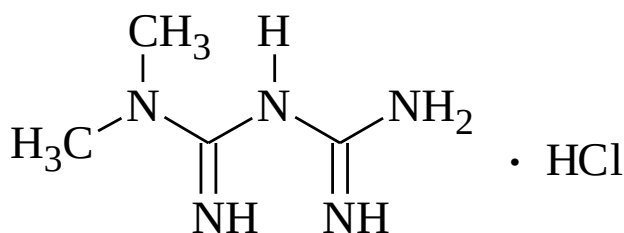
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE METFORMINA*Metformini hydrochloridum*

$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$; 165,62

cloridrato de metformina; 05782

Cloridrato de *N,N*-dimetilimidodicarbonimídico diamida (1:1)

[1115-70-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 222 °C a 226 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de metformina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 218 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: solubilizar 17 g de fosfato de amônio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para $3,0 \pm 0,1$, com ácido fosfórico.

Solução (1): pesar, com exatidão, 20 mg de cianoguanidina SQR, transferir para balão de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 1 mL para um balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (2): pesar, com exatidão, 500 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 100 mL com *Fase móvel*. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (4): pesar, com exatidão, 10 mg de melamina, solubilizar em 90 mL de água, adicionar 5 mL da *Solução (2)* e completar o volume para 100 mL, com o mesmo solvente. Diluir 1 mL da solução obtida para 50 mL com *Fase móvel*.

Injetar 20 µL da *Solução (4)*. A resolução entre melamina e cloridrato de metformina deve ser maior que 10. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. O pico obtido na *Solução (2)*, correspondente a cianoguanidina, não pode ser maior que 0,02%, comparado ao pico obtido com a *Solução (1)*. Nenhuma impureza individual obtida com a *Solução (2)* poderá ser superior a 0,1%, comparada ao pico obtido com a *Solução (3)*. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a do pico do solvente, não é maior que a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,2%).

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 5 horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 60 mg da amostra previamente dessecada, solubilizar em 4 mL de ácido fórmico anidro e adicionar 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,281 mg de C₄H₁₁N₅.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante oral.

CLORIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_4H_{11}N_5.HCl$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de metformina, solubilizar em 20 mL de álcool etílico e agitar. Filtrar, evaporar o filtrado até secar em banho-maria e dessecar o resíduo a 105 °C por uma hora. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de metformina*.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de metformina, transferir para tubo de ensaio e adicionar 10 mL de água, homogeneizar e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade do conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de água e agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 232 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_4H_{11}N_5.HCl$ em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 233 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_4H_{11}N_5.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de metformina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_4H_{11}N_5.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Exceto para o preparo da *Solução (2)*, proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Cloridrato de metformina*. Preparar a *Solução (2)* como descrito a seguir.

Solução (2): Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina, transferir para balão volumétrico de 100 mL, solubilizar com 60 mL de *Fase móvel*, agitar por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)*, da *Solução (3)* e da *Solução (4)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. No máximo 0,1% de impureza individual e, no máximo 0,6% de impureza total. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de água. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 232 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_4H_{11}N_5.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água, agitar mecanicamente e filtrar. Transferir ao filtrado 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado vermelho-alaranjado.

E. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água, agitar e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL e prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “... adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*.”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 309 nm (**5.2.14**), utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de metoclopramida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: solubilizar 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 álcool metílico. Homogeneizar. Ajustar o pH em 6,5 com ácido acético glacial.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de metoclopramida, transferir para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido fosfórico 0,01 M. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução padrão estoque: pesar, com exatidão, 40 mg de cloridrato de metoclopramida SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Solubilizar em ácido fosfórico 0,01 M e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,8 mg/mL.

Solução padrão: transferir 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução de resolução: pesar com exatidão. 12,5 mg de benzenossulfonamida e transferir para balão volumétrico de 25 mL, solubilizar em 15 mL de álcool metílico e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 5 mL da solução resultante 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 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para benzenossulfonamida e 1,0 para cloridrato de metoclopramida, com resolução de, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água e agitar. Adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

D. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Produz-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado vermelho-alaranjado.

E. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água e agitar. A solução resultante satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,5 a 6,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 2,5 UE/mg de metoclopramida.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M*. Homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de metoclopramida comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 40 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E.

A. No espectro de absorção no visível (5.2.14), na faixa de 400 nm a 800 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água e agitar. Adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em ácido clorídrico M. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

D. Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Desenvolve-se precipitado vermelho-alaranjado.

E. Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água e agitar. A solução resultante satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,0 a 5,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Proceder ao abrigo da luz direta. Transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 5 mL de ácido clorídrico M e homogeneizar. Acrescentar 5 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v), preparado extemporaneamente.

Misturar e deixar em repouso por 10 minutos. Acrescentar 5 mL de sulfamato de amônio a 5% (p/v), preparado extemporaneamente. Misturar e deixar em repouso por 25 minutos. Acrescentar 5 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina a 0,5% (p/v) em ácido clorídrico *M*, preparado extemporaneamente, homogeneizar. Completar o volume com água e deixar em repouso por cinco minutos, obtendo solução a 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 534 nm, utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ na solução oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: pesar 2,7 g de acetato de sódio e solubilizar em 600 mL de água. Adicionar 400 mL de acetonitrila e 5 mL de hidróxido de tetrametilamônio a 20% (p/v) em álcool metílico. Homogeneizar. Ajustar o pH para 6,5 com ácido acético glacial.

Solução amostra: transferir volume da solução oral equivalente a 4 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 *M*. Homogeneizar.

Solução padrão estoque: pesar, com exatidão, 40 mg de cloridrato de metoclopramida SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Solubilizar em ácido fosfórico 0,01 *M* e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,8 mg/mL.

Solução padrão: transferir 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 *M*, de modo a obter solução padrão de cloridrato de metoclopramida a 0,16 mg/mL.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, 0,125 g de benzenossulfonamida e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Solubilizar em 15 mL de álcool metílico. 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 μ L da *Solução de resolução*. O tempo de retenção relativo é cerca de 0,2 para a benzenossulfonamida e 1,0 para o cloridrato de metoclopramida. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ na solução oral a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

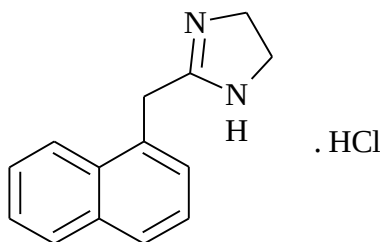
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE NAFAZOLINA
Naphazolini hydrochloridum



$C_{14}H_{14}N_2.HCl$; 246,74

cloridrato de nafazolina; 06177

Cloridrato de 2-(naftaleno-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol

[550-99-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{14}H_{14}N_2.HCl$, em relação à base anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2). 255 °C a 260 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de nafazolina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 20 µg/mL em álcool metílico, exibe máximo de absorção em 280 nm idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de nafazolina SQR.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto **(5.3.1.1)**.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 6,6. Determinar em solução aquosa a 1,0% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool metílico, ácido acético glacial e água (8:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar 0,1 g da amostra, solubilizar em álcool metílico, completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): pesar 5,0 mg de SQR, solubilizar em álcool metílico, completar o volume para 25 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodo metálico. Qualquer mancha secundária no cromatograma da *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com o cromatograma da *Solução (2)* (2,0%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,4 g da amostra, previamente dessecada, solubilizar em 50 mL de mistura de anidrido acético e ácido acético glacial (7:3). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 24,67 mg de $C_{14}H_{14}N_2.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Solução tampão: pesar 3,0 g de fosfato de potássio monobásico, transferir para balão volumétrico de 1000 mL e solubilizar em 800 mL. Adicionar 3,0 mL de trietilamina, ajustar pH com ácido fosfórico para 3,0 e completar o volume com água.

Fase móvel: mistura de *Solução tampão* e acetonitrila (80:20).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 0,2 g de amostra transferir para balão volumétrico de 200 mL, solubilizar em água, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, diluir e completar o volume com água e homogeneizar, para obter uma solução de 50 µg/mL de cloridrato de nafazolina.

Solução padrão: preparar, com exatidão, uma solução de 50 µg/mL de cloridrato de nafazolina SQR em água.

Injetar replicatas da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%. O fator de capacidade, é, no mínimo, 2,0. Os pratos teóricos é, no mínimo, 1500. O fator de cauda é, no máximo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{14}N_2.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas para a *Soluções padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

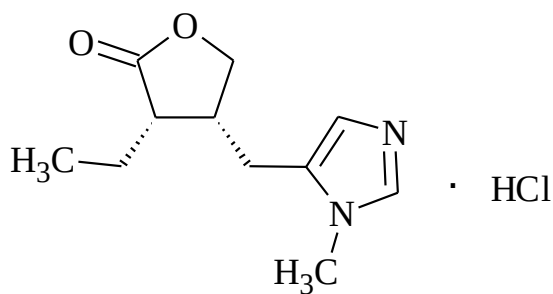
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vasoconstritor.

CLORIDRATO DE PILOCARPINA
Pilocarpini hydrochloridum



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$; 244,72

cloridrato de pilocarpina; 07050

Cloridrato de (3*S*,4*S*)-3-etildi-hidro-4-[(1-metil-1*H*imidazol- 5-il)metil]-2(3*H*)-furanona (1:1)
 [54-71-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco cristalino ou cristais incolores, higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 199 °C a 205 °C. O intervalo entre o início e o fim da fusão não deve exceder a 3 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +89 a +93, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2,0% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de pilocarpina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 4,5. Determinar em solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio concentrado, álcool metílico e cloreto de metileno (1:14:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 25 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 5 mL, solubilizar com álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool metílico.

Solução (3): pesar, com exatidão, 10 mg de cloridrato de pilocarpina SQR, transferir para balão volumétrico de 2 mL, solubilizar com álcool metílico e completar o volume para 2 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma por 15 cm da placa, deixar secar a placa entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos, deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR e, em seguida, com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v). Examinar sob luz visível. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (1,0%).

Ferro (5.3.2.4). Determinar em 20 mL de solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono. Preparar o padrão utilizando 0,1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)* e 5 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C por duas horas. No máximo 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, 2 g de amostra e solubilizar em 60 mL de água. Titular com hidróxido de sódio *M SV* e determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 244,720 mg de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

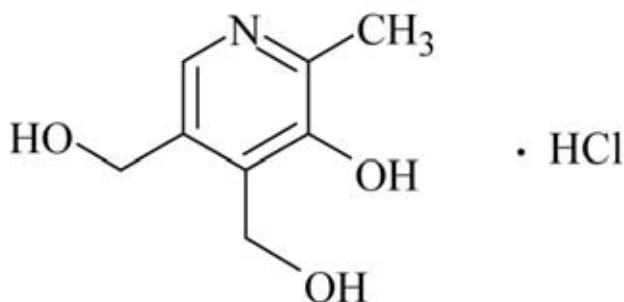
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiglaucomatoso.

CLORIDRATO DE PIRIDOXINA
Pyridoxini hydrochloridum



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$; 205,64

cloridrato de piridoxina; 07167

Cloridrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridinodimetanol (1:1)

[58-56-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Ponto de fusão (5.2.2): Aproximadamente 205 °C, com decomposição.

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. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de piridoxina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos entre 288 nm e 296 nm, com absorvância de 0,420 a 0,445. Na faixa de 220 nm a 350 nm, uma solução preparada pela diluição de 1 mL de solução a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M para 100 mL com tampão fosfato equimolar 0,025 M, há 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. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,4 a 3,0. Determinar em solução da amostra a 5,0% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, tetracloreto de carbono, tetraidrofurano e amônia 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução aquosa da amostra a 100 mg/mL.

Solução (2): solução aquosa da amostra a 10 mg/mL.

Solução (3): solução aquosa da amostra a 0,25 mg/mL.

Solução (4): solução aquosa de cloridrato de piridoxina SQR a 10 mg/mL.

Procedimento: desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de carbonato de sódio a 5% (p/v) em mistura de água e álcool etílico (70:30). Secar em corrente de ar e nebulizar com solução de 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) em álcool etílico. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,25%). Desconsiderar manchas remanescentes na linha de base.

Compostos fenólicos. Em tubo de ensaio, adicionar 5 mg da amostra, 0,05 mL de ácido clorídrico 3 M, 1 mL de água e 1 mL de cloreto férrico SR. Homogeneizar e adicionar 1 mL de ferricianeto de potássio SR. Após 2 minutos não se desenvolve coloração verde azulada.

Limite de N,N-dimetilanilina. Pesar, com exatidão, 0,5 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 25 mL e solubilizar com 20 mL de água com auxílio de aquecimento. Resfriar e transferir 2 mL de ácido acético M e 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Completar o volume com água e homogeneizar. A solução não deve apresentar coloração mais intensa que solução de N,N-dimetilanilina a 0,001% (p/v) (10 ppm) preparada de maneira similar.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL de solução da amostra a 5,0% (p/v). No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. A 0,4 g da amostra, pesada com exatidão, transferir 30 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Se necessário, deixar em banho de ultrassom até completar a solubilização. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,564 mg de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10 μm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: transferir para balão volumétrico de 2 L, 20 mL de ácido acético glacial, 1,2 g de 1-hexanossulfonato de sódio, diluir com 1,4 L de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido acético glacial ou hidróxido de sódio M. Adicionar 470 mL de álcool metílico, homogeneizar e completar o volume com água. Fazer ajustes, se necessário.

Solução padrão interno: solubilizar quantidade de ácido *p*-hidroxibenzoico em *Fase móvel* de modo a obter concentração de 5 mg/mL.

Solução amostra: transferir 50 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, solubilizar e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução de padrão: pesar, com exatidão, 50 mg de cloridrato de piridoxina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL, solubilizar com *fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de *Solução de padrão interno*, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 μL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos correspondentes ao cloridrato de piridoxina e ao ácido *p*-hidroxibenzoico é, no mínimo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao cloridrato de piridoxina e ao ácido *p*-hidroxibenzoico. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação cloridrato de piridoxina/ácido *p*-hidroxibenzoico com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento vitamínico.

CLORIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de $C_8H_{11}NO_3.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de piridoxina e solubilizar em 50 mL de álcool metílico agitando, mecanicamente, por 15 minutos. Filtrar, adicionar amônia 13,5 M suficiente para alcalinizar o filtrado e evaporar até secura. Retomar o resíduo com 15 mL de clorofórmio e filtrar. Ao filtrado gotejar 2 mL de cloreto de acetila, transferir 8 mL de álcool metílico e evaporar até secura. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de piridoxina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de piridoxina, adicionar 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. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) dessa solução, na faixa de 230 nm a 350 nm, há máximos de absorção em 254 nm e 324 nm.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de piridoxina, homogeneizar com 5 mL de água e filtrar para tubo de ensaio. Adicionar duas a três gotas de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração laranja-avermelhada.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de piridoxina, transferir para béquer, homogeneizar com 50 mL de água e deixar em repouso até decantação. A 1 mL do sobrenadante, transferir 10 mL de acetato de sódio a 5% (p/v), 1 mL de água, 1 mL de 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,5% (p/v) em álcool etílico e homogeneizar. Desenvolve-se coloração azul, com rápida passagem para marrom. Repetir a operação adicionando 1 mL de ácido bórico a 0,3% (p/v) no lugar da água. Não produz coloração azul.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 300 mL de água, aguardar desintegração e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar descartando os primeiros 25 mL do filtrado. A partir do filtrado, fazer diluições adequadas com ácido clorídrico a 1% (v/v) de modo a obter concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução de cloridrato de piridoxina SQR na mesma concentração da solução amostra, usando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando ácido

clorídrico a 1% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}NO_3.HCl$ em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}NO_3.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de solução de cloridrato de piridoxina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_{11}NO_3.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, tetracloreto de carbono, tetraidrofurano e amônia 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de piridoxina, homogeneizar 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.

Procedimento: desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com carbonato de sódio decaidratado a 5% (p/v) em mistura de álcool etílico e água (30:70). Secar em corrente de ar e nebulizar com 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) em álcool etílico. 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%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 25 mg de cloridrato de piridoxina e acrescentar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Aquecer em banho-maria por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Resfriar, diluir para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 M e filtrar, descartando os primeiros 20 mL. Diluir 5 mL do filtrado para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para

ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}NO_3.HCl$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 430$, em 290 nm.

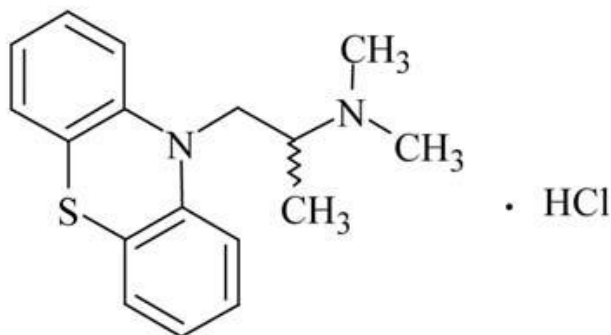
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE PROMETAZINA
Promethazini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$; 320,88

cloridrato de prometazina; 07431

Cloridrato de *N,N,\alpha*-trimetil-10*H*-fenotiazina-10-etanamina (1:1)

[58-33-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, de coloração branca a levemente amarelada.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Ponto de fusão (5.2.2): Aproximadamente 222 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de prometazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações de identificação de fenotiazinas (5.3.1.5).

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 10,0% (p/v) recém-preparada.

Substâncias relacionadas. Proceder ao teste para *Substâncias relacionadas à fenotiazinas (5.3.1.6)*, usando *Fase móvel B* e aplicar separadamente à placa 10 µL de cada uma das três soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 2,0% (p/v) da amostra em mistura de dietilamina e álcool metílico (5:95).

Solução (2): solução a 0,02% (p/v) de cloridrato de isoprometazina SQR no mesmo solvente.

Solução (3): solução a 0,01% (p/v) de cloridrato de prometazina SQR no mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nenhuma mancha de isoprometazina no cromatograma obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *Solução (2)* (1%). Nenhuma outra mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *Solução (3)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa de 100 °C a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, 0,25 g, da amostra e solubilizar em mistura de 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M e 50 mL de álcool etílico. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o volume gasto entre os dois pontos de inflexão potenciometricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV corresponde a 32,088 mg de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$.

B. Pesar, com exatidão, 700 mg da amostra e solubilizar em uma mistura de 75 mL de ácido acético glacial e 10 mL de solução de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até coloração azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,090 mg de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiemético, anti-histamínico.

CLORIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 10 mL de água e 2 mL de hidróxido de sódio *M*, agitar e extrair com 15 mL de éter etílico. Lavar o extrato etéreo com 5 mL de água, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar à secura e solubilizar o resíduo em 0,4 mL de clorofórmio. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de prometazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. À quantidade de pó de comprimidos, contendo 5 mg de cloridrato de prometazina, transferir 5 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por cinco minutos. Desenvolve-se coloração vermelha.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 *M*, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 *M* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 249 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de cloridrato de prometazina SQR, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada (5.3.1.6)*, utilizando a *Fase móvel B* e aplicando, separadamente, à placa 20 µL de cada uma das seguintes soluções, preparadas imediatamente antes do uso. Desnecessária a operação sob atmosfera de nitrogênio.

Solução (1): extrair quantidade do pó de comprimidos, equivalente a 0,1 g de cloridrato de prometazina com 10 mL de mistura dietilamina e álcool metílico (5:95) e filtrar.

Solução (2): solução a 0,01% (p/v) de cloridrato de isoprometazina SQR em mistura de dietilamina e álcool metílico (5:95).

Solução (3): diluir um volume da *Solução (1)* para 200 volumes com mistura dietilamina e álcool metílico (5:95).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nenhuma mancha correspondente a isoprometazina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* é mais intensa que qualquer outra obtida com a *Solução (2)* (1%). Nenhuma outra mancha secundária é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Realizar o doseamento ao abrigo da luz. Pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 10 mL de ácido clorídrico 2 M, 200 mL de água purificada, agitar por 15 minutos, completar o volume para 500 mL com água purificada e centrifugar 50 mL da mistura. A 5 mL do sobrenadante claro e límpido, adicionar 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 100 mL com água purificada. Preparar solução de cloridrato de prometazina SQR na mesma concentração, em ácido clorídrico 0,01 M. Medir as absorvâncias (5.2.14) das soluções resultantes em 249 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas, com as soluções padrão e amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE PROMETAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste **B.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **C.**

A. Medir o volume da solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de prometazina e completar para 50 mL com ácido sulfúrico 0,5 M. Diluir 5 mL para 100 mL com o mesmo solvente. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) há máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que a solução similar de cloridrato de prometazina SQR.

B. Transferir, lentamente, 2 mL de ácido sulfúrico ao volume da solução contendo 5 mg de cloridrato de prometazina e deixar em repouso por cinco minutos. Produz-se cor vermelha.

C. Satisfaz às reações de íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 6,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e uma mistura de dietilamina, hexano e acetona (15:45:50) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir volume da solução injetável com mistura dietilamina e álcool metílico (5:95) até obter solução de cloridrato de prometazina a 1,0% (v/v).

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 200 mL com a mistura de dietilamina e álcool metílico (5:95).

Solução (3): preparar solução de cloridrato de isoprometazina SQR a 0,01% (v/v) com a mistura dietilamina e álcool metílico (5:95).

Solução (4): preparar solução de sulfóxido de prometazina SQR a 0,025% (v/v) com a mistura de dietilamina e álcool metílico (5:95).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido perclórico a 20% (v/v). Aquecer a placa a 100 °C por cinco minutos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente à isoprometazina não é mais intensa do que a mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (1,0%). Qualquer mancha correspondente ao sulfóxido de prometazina não é mais intensa do que a mancha no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (2,5%), e qualquer outra mancha secundária não é mais intensa do que a mancha no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Desconsiderar qualquer mancha restante na linha de aplicação.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 5,0 UE/mg de cloridrato de prometazina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*, protegendo da luz. Transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de prometazina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M. Diluir 10 mL para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M e, em seguida, diluir 10 mL para 50 mL com o mesmo solvente, obtendo concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias da solução em 249 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

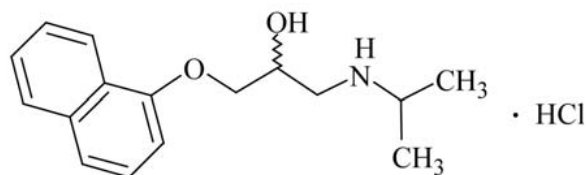
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro tipo I, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL
Propranololi hydrochloridum



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$; 295,80

cloridrato de propranolol; 07482

Cloridrato de 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol (1:1)
[318-98-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó de coloração branca ou quase branca, de aspecto cristalino ou amorfo.

Solubilidade. Solúvel em água e álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 163 °C a 166 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -1,0 a +1,0. Determinar em solução aquosa a 4,0% (p/v) da 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. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de propranolol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,004% (p/v) em álcool metílico, há máximos de absorção em 290 nm, 306 nm e 319 nm. As absorvâncias são de, aproximadamente, 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de álcool metílico e amônia SR (99:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em álcool metílico.

Solução (2): solução a 10 mg/mL de cloridrato de propranolol SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com uma mistura de anisaldeído, ácido acético glacial, álcool metílico e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1,0% (p/v).

Acidez e alcalinidade. Pesar 0,2 g da amostra, solubilizar em água isenta de dióxido de carbono e completar para 20 mL com o mesmo solvente. Adicionar 0,2 mL de vermelho de metila SI e 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A solução é vermelha. Adicionar 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução é amarela.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de tolueno e álcool metílico (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 100 mg/mL da amostra em álcool metílico.

Solução (2): solução a 0,2 mg/mL da amostra em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com uma mistura de anisaldeído, ácido acético glacial, álcool metílico e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,5 g da amostra e solubilizar em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL do ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,580 mg de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: pesar 0,5 g de laurilsulfato de sódio e solubilizar em 18 mL de ácido fosfórico 0,15 M, adicionar 90 mL de acetonitrila, 90 mL de álcool metílico e diluir com água para 250 mL.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 50 mL, solubilizar com 45 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 50 mg de cloridrato de propranolol SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL, solubilizar com álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução de resolução: preparar solução a 0,25 mg/mL de cloridrato de procainamida em álcool metílico. Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos correspondentes à procainamida e ao cloridrato de propranolol é, no mínimo, 2,0. O fator de cauda do pico correspondente ao cloridrato de propranolol é, no máximo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo, antiarrítmico, antianginoso.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de propranolol, suspender em água e filtrar. Transferir o filtrado para funil de separação, alcalinizar com hidróxido de sódio *M* e extrair com três volumes de 10 mL de éter etílico. Lavar os extratos combinados com água até neutralizar. Filtrar sobre sulfato de sódio anidro, evaporar o filtrado e secar o resíduo à pressão reduzida a 50 °C por uma hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles obtidos no espectro do resíduo obtido após tratamento idêntico realizado com 0,1 g do cloridrato de propranolol SQR.

B. O ponto de fusão do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* é de, aproximadamente, 94 °C (5.2.2).

C. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, o equivalente a 20 mg de cloridrato de propranolol, transferir para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio de 15 mL de água e agitar mecanicamente por 10 minutos. Adicionar 25 mL de álcool metílico e agitar por 10 minutos, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Utilizar a solução a 0,004% (p/v) para proceder conforme o teste **B.** 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 satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo 30 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v), agitar até desintegração do comprimido. Adicionar 70 mL de álcool metílico e submeter ao banho de ultrassom por um minuto. Completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar em papel de filtro adequado, desprezando os primeiros mililitros. Diluir o filtrado até concentração de 0,004% (p/v). Preparar solução metanólica a 0,004% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR e medir as absorvâncias

das soluções resultantes em 290 nm **(5.2.14)**, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade individual de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico a 1% (v/v), 1000 mL.

Aparelhagem: cesta, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico a 1% (v/v), até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 289 nm **(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de propranolol SQR na concentração de 0,004% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno, álcool metílico e amônia concentrada (80:20:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, respectivamente, 100 µL, 20 µL e 100 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): solução a 1% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR em álcool metílico.

Solução (2): solução a 0,02% (p/v) cloridrato de propranolol SQR em álcool metílico.

Solução (3): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol, transferir para balão volumétrico de 5 mL, completar com álcool metílico, homogeneizar e filtrar, obtendo solução a 1% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, examinar sub luz ultravioleta (254 nm) e marcar as manchas. Nebulizar com solução contendo anisaldeído, ácido acético glacial, álcool metílico e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (3)* não é maior ou mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato

de propranolol, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 20 mL de água e agitar mecanicamente por 10 minutos. Adicionar 50 mL de álcool metílico e agitar por 10 minutos, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir, quantitativamente, 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com álcool metílico. Preparar solução a 0,004% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR em álcool metílico e medir as absorvâncias das soluções em 290 nm, utilizando álcool metílico como branco. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de propranolol*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar, no mínimo, 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol, transferir para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio de 40 mL de álcool metílico, agitar e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL da solução anterior para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 μm .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

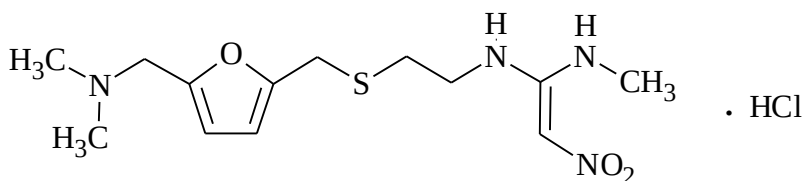
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE RANITIDINA

Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$; 350,86

cloridrato de ranitidina; 07639

Cloridrato de *N*'-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-*N*-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (1:1)
[66357-59-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca a amarelo-pálida, sensível à umidade. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel ácido acético.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 60 °C sob pressão reduzida, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de ranitidina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em água destilada, há máximos em 229 nm e 315 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 229 nm e em 315 nm está compreendida entre 1,01 e 1,07.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo 0,75%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,28 g da amostra e solubilizar em 35 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 35,087 mg de $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 40 mL de água, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em água, até concentração de 0,00125% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições utilizando quantidade suficiente de cloridrato de ranitidina SQR. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 314 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade 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

Antagonista do receptor H₂.

CLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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. Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ranitidina e agitar com 2 mL de água e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 314 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ranitidina SQR na concentração de 0,00125% (p/v), preparada com o mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,125 g de ranitidina, transferir 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 a quantidade de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,7 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e acetato de amônio 0,1 M (85:15).

Solução amostra: Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó, transferir para balão volumétrico adequado com o auxílio de *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: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de ranitidina SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,112 mg/mL, equivalente a 0,1 mg/mL de ranitidina.

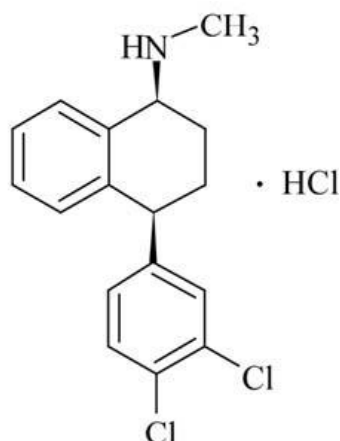
Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE SERTRALINA*Sertralini hydrochloridum*

C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl; 342,69

cloridrato de sertralina; 07964

Cloridrato de (1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetraidro-*N*-metil-1-naftalenamina (1:1)
[79559-97-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₇H₁₇Cl₂N.HCl, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e em álcool isopropílico. Moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 243 °C a 245 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +37,0 a +42,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2,0% (p/v) em álcool metílico.

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. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de sertralina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos em 266 nm, 274 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método C. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2,0 g da amostra, em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,4 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e solubilizar com 80 mL de ácido acético glacial. Acrescentar 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até mudança de cor para verde-azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,269 mg de $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 0,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL. Transferir 100 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, em álcool metílico, até concentração de 0,025% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições utilizando quantidade suficiente de cloridrato de sertralina SQR. Medir as absorbâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,0: pesar 2,27 g de fosfato de sódio monobásico, solubilizar em 950 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de acetonitrila, álcool metílico e *Tampão fosfato pH 3,0* (30:60:10).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 50 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 0,5 mg/mL.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de sertralina SQR em álcool metílico e diluir com o mesmo solvente de modo a obter uma solução a 0,5 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₇H₁₇Cl₂N. HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

CLORIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{17}Cl_2N$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos de absorção em 266 nm, 274 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL e solubilizar em 60 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por 20 minutos. Após a desintegração total do comprimido, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração aproximada de 0,02% (p/v) de cloridrato de sertralina. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm (**5.2.14**), utilizando álcool metílico para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{17}Cl_2N$ em cada comprimido a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão acetato de sódio pH 4,5; 900 mL.

Aparelhagem: pás; 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 274 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{17}Cl_2N$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de sertralina SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{17}Cl_2N$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,5 g de cloridrato de sertralina e 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 álcool metílico e deixar em banho de ultrassom...”.

B. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de sertralina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de sertralina, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 50 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₇H₁₇C₁₂N nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MONOIDRATADA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{26}ClN \cdot HCl \cdot H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Filtrar parte da primeira solução da amostra obtida no *Doseamento*. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução diluída a 0,001% (p/v) de cloridrato de sibutramina em álcool metílico, exibe máximo de absorção em 223 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de sibutramina SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

Aparelhagem: cesta, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e proceder conforme descrito em *Doseamento*, com as seguintes alterações.

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar imediatamente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de cloridrato de sibutramina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 20 µg/mL (para cápsulas com concentração de 10 mg) ou 30 µg/mL (para cápsulas com concentração de 15 mg) com o meio de dissolução.

Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{29}Cl_2NO$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{29}Cl_2NO$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 223 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico, água e trietilamina (80:20:0,5). Ajustar o pH da mistura para 5,65 com ácido fosfórico.

Solução padrão: preparar solução de cloridrato de sibutramina SQR a 30 µg/mL em álcool metílico.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 20 mg de cloridrato de sibutramina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de álcool metílico. Agitar por 30 minutos, levar ao banho ultrassônico por mais 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Centrifugar uma porção da solução resultante por cinco minutos. Transferir 1,5 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₇H₂₉Cl₂NO na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

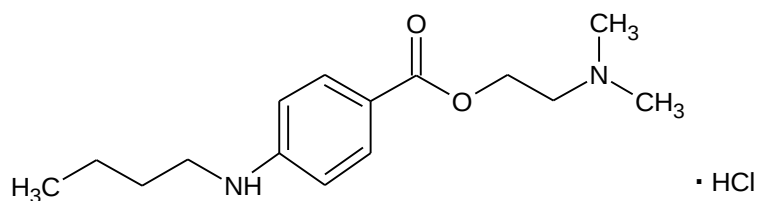
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLORIDRATO DE TETRACAÍNA
Tetracaini hydrochloridum



$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$; 300,82
 cloridrato de tetracaína; 08463
 Cloridrato de 4-butilaminobenzoato de 2-dimetilaminoetila
 [136-47-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca. Higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool etílico a 96% (v/v).

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): funde em torno de 148 °C. Pode ocorrer o aparecimento de outras duas formas cristalinas, com ponto de fusão 134 °C e 139 °C. A mistura dessas formas funde entre 134 °C e 147 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se foram realizados os testes A., C. e D. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de tetracaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de cloridrato de tetracaína e solubilizar em água. Completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Transferir 5,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 100,0 mL, adicionar 2 mL de *Tampão fosfato pH 6,0*, completar o volume com água e homogeneizar. Realizar o mesmo procedimento para o preparo da *Solução padrão*. As absorvâncias a 310 nm, calculadas nas amostras dessecadas, não diferem entre si em mais de 2,0%.

C. Solubilizar 1,0 g de cloridrato de tetracaína em 10 mL de água e adicionar 1 mL de *tiocianato de amônio SR*. Um precipitado cristalino branco é formado. Recristalizar o precipitado e secar a 80 °C por duas horas. O sólido obtido funde em torno de 131 °C.

D. A solução de 100 mg de cloridrato de tetracaína em 5 mL de água satisfaz às reações de íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação de cloridrato de tetracaína a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e isopropilamina (98:7:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução teste: solução aquosa de cloridrato de tetracaína a 50 mg/mL.

Solução padrão: solução metanólica de ácido 4-(butilamino)benzoico a 0,2 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma por três quartos da altura da placa. Remover a placa e secar a placa sob corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução teste*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução padrão* (0,4%) e a soma das intensidades de todas as manchas secundárias presentes é, no máximo, 0,8%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar solução de cloridrato de tetracaína a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados – Método I* utilizando *Solução padrão de chumbo* (1 ppm Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Solubilizar 250 mg de cloridrato de tetracaína em 50 mL de álcool etílico a 96% (v/v) e adicionar 5,0 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Colocar em banho de ultrassom por cerca de dois minutos. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M. Determinar o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Fazer prova em branco e correções, se necessário. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M equivale a 30,08 mg de cloridrato de tetracaína.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados protegidos da luz.

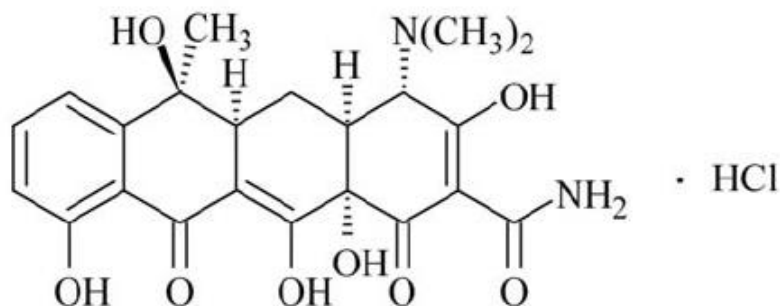
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

CLORIDRATO DE TETRACICLINA
Tetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$; 480,90

cloridrato de tetraciclina; 08465

Cloridrato de (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octaidro-3,6,10,12,12a-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (1:1)

[64-75-5]

Contém, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1020 µg de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ por miligrama, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração amarela e levemente higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -240 a -255. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **D.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.** e **D.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetraciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em hidróxido de sódio 0,25 M, exibe máximo em 380 nm. A absorvância em 380 nm, em relação à substância dessecada, é de 96% a 104% da absorvância obtida com solução de cloridrato de tetraciclina SQR preparada nas mesmas condições. A determinação deve ser feita seis minutos após a preparação da solução final.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 1,8 a 2,8. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* descrita no método **C.** de *Doseamento*.

Solução (2): solução de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 2 µg/mL em *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico correspondente à 4-epianidrotetraciclina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 2,0%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,005% (50 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida de não mais que 5 mm de Hg, por três horas, até peso constante. No máximo 2,0%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril para padronização do inóculo e meio de cultura nº 1 para camada base e para preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 20 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de cloridrato de tetraciclina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura nº 1 em cada placa e esperar solidificar. Adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solução a 0,05% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão na mesma

concentração, utilizando o mesmo solvente. Diluir 3 mL de cada solução para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 M. Homogeneizar e deixar em repouso por seis minutos. Preparar branco em paralelo diluindo 3 mL de ácido clorídrico 0,01 M para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 M. Medir as absorvâncias das soluções em 380 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,5 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido oxálico 0,01 M, álcool metílico e acetonitrila (70:20:10).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 70 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 25 mg de cloridrato de tetraciclina SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio 35 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Solução de resolução: preparar, com exatidão, solução contendo cloridrato de tetraciclina SQR a 100 μ g/mL e cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 25 μ g/mL utilizando *Fase móvel* como solvente.

Injetar 20 μ L da *Solução de resolução*. A resolução entre 4-epianidrotetraciclina e tetraciclina é, no mínimo, 2. Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

CLORIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 125,0% da quantidade declarada de $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas e pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de tetraciclina, transferir 25 mL de álcool metílico e deixar em repouso por 20 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. No espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo obtido, dessecado em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, até peso constante e disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetraciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Transferir a 2 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação*, 5 mL de ácido sulfúrico. Produz-se coloração violeta avermelhada. A adição de 2,5 mL de água a essa solução torna a coloração amarela.

D. O resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo 45 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg)

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm (**5.2.14**), utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de tetraciclina SQR na concentração de 0,0015% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ se dissolvem em 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg).

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina. Proceder conforme descrito no método C. de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir

Solução (1): utilizar a solução amostra descrita no método C. de *Doseamento*.

Solução (2): solução de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 10 µg/mL em *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico correspondente à 4-epianidrotetraciclina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 3,0%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida de, no máximo, 5 mmHg, por três horas e até peso constante. No máximo 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura nº 1 para manutenção do micro-organismo, solução salina estéril para padronização do inóculo e meio de cultura nº 1 para camada base e para preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 20 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de cloridrato de tetraciclina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir para obter concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

Procedimento: transferir 20 mL de meio de cultura nº 1 em cada placa e esperar solidificar. Transferir 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de cloridrato de tetraciclina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solução a 0,05% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Diluir 3 mL de cada solução para 100 mL com hidróxido

de sódio 0,25 M. Homogeneizar e deixar em repouso por seis minutos. Preparar branco em paralelo diluindo 3 mL de ácido clorídrico 0,01 M para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 M. Medir as absorvâncias das soluções em 380 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ nas cápsulas, em μg por miligrama, a partir da potência do padrão e das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)* Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido oxálico 0,01 M, álcool metílico e acetonitrila (70:20:10).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 70 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 25 mg de cloridrato de tetraciclina SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL com o auxílio de 35 mL de *Fase móvel*, deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Solução de resolução: preparar, com exatidão, solução contendo cloridrato de tetraciclina SQR a 100 $\mu g/mL$ e cloridrato de 4-epianidrotetraciclina a 25 $\mu g/mL$ utilizando como solvente a *Fase móvel*.

Injetar 20 μL da *Solução de resolução*. A resolução entre 4-epianidrotetraciclina e tetraciclina é, no mínimo, 2. Injetar replicatas de 20 μL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL das *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

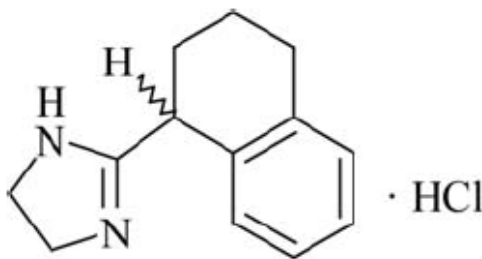
Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE TETRIZOLINA

Tetryzolini hydrochloridum



$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$; 236,74

cloridrato de tetrizolina; 08484

Cloridrato de 4,5-di-hidro-2-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)- 1H-imidazol (1:1)
[522-48-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 253 °C a 259 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetrizolina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,025% (p/v) em água, há máximos em 264 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de cloridrato de tetrizolina SQR.

C. A solução aquosa a 0,5% (p/v) satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Pesar 0,4 g da amostra e solubilizar em 23 mL de água e 2 mL de ácido acético diluído. No máximo 0,005% (50 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e solubilizar em 60 mL de ácido acético glacial, com aquecimento, se necessário. Adicionar 5 mL de anidrido acético, 5 mL de acetato de mercúrio SR e 1 gota de vermelho de quinaldina SI. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer a correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,674 mg de $C_{13}H_{16}N_2.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

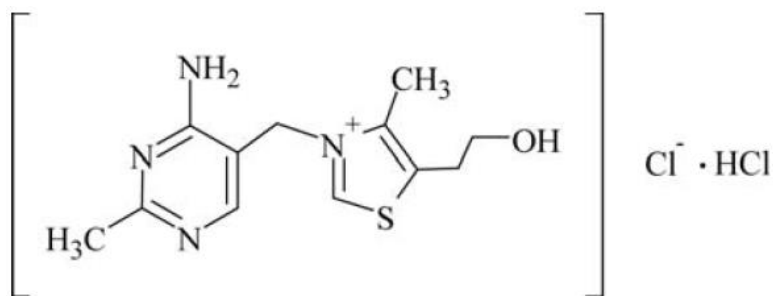
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adrenérgico (nasal).

CLORIDRATO DE TIAMINA
Thiaini hydrochloridum



$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$; 337,27

cloridrato de tiamina; 08511

Cloridrato do cloreto de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil) metil]-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazólio (1:1:1)

[67-03-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS} \cdot \text{HCl}$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou cristais de coloração branca. Quando exposto ao ar, absorve rapidamente cerca de 4% de água.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 105 °C por duas horas, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de cloridrato de tiamina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,7 a 3,4. Determinar em solução aquosa a 1,0% (p/v).

Absorção de luz. A absorvância da solução aquosa a 10% (p/v), após filtração em funil sinterizado de porosidade fina, medida em 400 nm, não excede a 0,025.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, exceto por utilizar fluxo da *Fase móvel* de 0,75 mL/minuto. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar, 10 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 1,0 mg/mL.

Procedimento: injetar 10 µL da *Solução amostra* e registrar o cromatograma por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico principal. Medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários é, no máximo, 1,0% do total das áreas de todos os picos presentes no cromatograma. Não considerar picos relativos ao solvente.

Nitrato. A 2 mL de solução aquosa a 2% (p/v), transferir 2 mL de ácido sulfúrico, resfriar e transferir 2 mL de sulfato ferroso SR. Nenhum anel castanho é produzido na junção das duas camadas.

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,4 g da amostra. No máximo 5,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,15 g da amostra e solubilizar com 5 mL de ácido fórmico anidro. Adicionar 65 mL de ácido acético glacial e, com agitação, 10 mL de acetato mercúrico SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,864 mg de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Solução A: solução de 1-octanossulfonato de sódio a 0,005 M em ácido acético 1% (v/v).

Solução B: mistura de álcool metílico e acetonitrila (3:2).

Fase móvel: mistura de *Solução A* e *Solução B* (60:40).

Solução padrão interno: transferir 2 mL de benzoato de metila para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução previamente preparada e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de tiamina SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 20 mL da solução previamente preparada e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

A eficiência da coluna para o pico correspondente à tiamina é, no mínimo, 1500 pratos teóricos/coluna. O fator de cauda do pico correspondente à tiamina é, no máximo, 2,0. A resolução entre os picos correspondentes à tiamina e ao benzoato de metila é, no mínimo, 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à tiamina e ao benzoato de metila. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ na amostra, a partir das respostas obtidas para a relação tiamina/benzoato de metila com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos, bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina do complexo B.

CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. O tempo de retenção do pico principal obtido com a *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de tiamina, solubilizar em 10 mL de água e filtrar. Separar duas porções de 2 mL do filtrado. Transferir solução de iodo a 1,27% (p/v) à primeira porção do filtrado. Produz-se um precipitado marrom-avermelhado. Transferir cloreto mercúrico SR à segunda porção do filtrado. Produz-se um precipitado branco que satisfaz ao teste para cloretos (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com o *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 246 nm (5.2.14.), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de cloridrato de tiamina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada com o mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 150 mg de tiamina e solubilizar, com agitação, com o auxílio de 5 mL de ácido fórmico anidro, 65 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 16,860 mg de $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 246 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: pesar 1 g de heptanossulfonato de sódio e solubilizar em uma mistura de 180 mL de álcool metílico e 10 mL de trietilamina. Completar o volume para 1000 mL com água e ajustar o pH para 3,2 com ácido fosfórico.

Solução padrão: contém cloridrato de tiamina SQR a 0,06 mg/mL em ácido clorídrico 0,005 M.

Solução amostra: para comprimidos contendo menos de 10 mg de cloridrato de tiamina. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade equivalente a 6 mg de cloridrato de tiamina e solubilizar em 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 50 mL de água. Agitar por 20 minutos, diluir a 100 mL com água e filtrar.

Solução amostra: para comprimidos contendo 10 mg ou mais de cloridrato de tiamina. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade equivalente a 30 mg de cloridrato de tiamina, solubilizar em 25 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 250 mL de água. Agitar por 20 minutos, diluir a 500 mL com água e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Manter em recipientes não metálicos e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE TIAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$. Solução estéril de cloridrato de tiamina em água para injetável.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C.

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de tiamina a 10 mL de água destilada e dividir em quatro porções. Fazer reagir, separadamente, cada fração com 0,5 mL de cloreto mercúrico SR, iodo SR, iodeto de potássio mercúrio SR e trinitrofenol SR, produzindo-se, respectivamente, precipitados de coloração branco, vermelho-acastanhado, amarelo claro e amarelo.

B. Diluir porção da solução injetável com água para concentração de 10 mg/mL de cloridrato de tiamina. A 0,5 mL dessa solução, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 0,5 M, então adicionar 0,5 mL de ferrocianeto de potássio e 5 mL de álcool isobutílico, agitar vigorosamente durante dois minutos e deixar em repouso por 30 minutos. A camada alcoólica deve apresentar fluorescência azul, mais nítida quando observada sob luz ultravioleta. Esta fluorescência desaparece pela acidificação, voltando pela alcalinização da mistura.

C. Satisfaz às reações de íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,5 a 4,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 3,5 UE/mg de cloridrato de tiamina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de fosfato de potássio monobásico 0,04 M e álcool metílico (55:45).

Solução de padrão interno: preparar uma solução de metilparabeno em *Fase móvel* com concentração de 0,1 mg/mL.

Solução amostra: transferir volume de solução injetável equivalente para obter solução contendo 0,5 mg/mL de cloridrato de tiamina. Transferir 10 mL da solução resultante e 10 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e agitar.

Solução padrão: preparar uma solução de cloridrato de tiamina SQR em *Fase móvel* com concentração de 0,5 mg/mL. Transferir 10 mL da solução resultante e 10 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e agitar para obter solução com concentração de 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativo são cerca de 0,3 para tiamina e 1,0 para metilparabeno. A resolução entre os picos de tiamina e metilparabeno é, no mínimo, 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

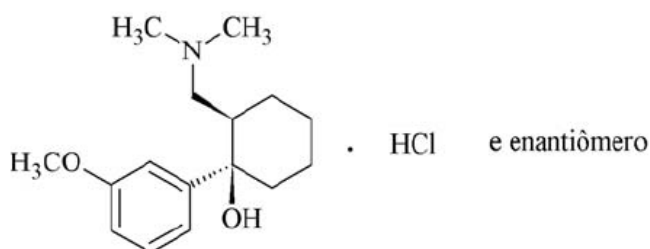
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ em cada mL do injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE TRAMADOL*Tramadoli hydrochloridum* $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$; 299,84

cloridrato de tramadol; 08807

Cloridrato de (1R,2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3- metoxifenil)ciclohexanol (1:1)

[36282-47-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ em relação a substância anidra.**DESCRIÇÃO****Características físicas.** Pó cristalino de coloração branca.**Solubilidade.** Solúvel em água, álcool etílico e álcool metílico.**Constantes físico-químicas.***Faixa de fusão (5.2.2):* 180 °C a 184 °C.*Rotação óptica específica (5.2.8):* -0,10 a +0,10. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).**IDENTIFICAÇÃO**

A. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tramadol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução a 0,1 mg/mL, exibe máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro de cloridrato de tramadol SQR.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5,0% (p/v) em água é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. Pesar 1 g da amostra, solubilizar em 20 mL de água e adicionar 0,2 mL de vermelho de metila SI e 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. Desenvolve-se coloração amarela.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: utilizar mistura de ácido tricloroacético a 0,2% (p/v) e acetonitrila (705:295).

Solução amostra: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, da amostra na *Fase móvel*, de modo a obter solução contendo 1,5 mg/mL.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de tramadol SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução contendo 0,003 mg/mL.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, 5 mg de cloridrato de tramadol substância relacionada A SQR ((1RS, 2SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3- metoxifenil) cicloexanol) e transferir para balão volumétrico de 100 mL juntamente com 4 mL da *Solução amostra*. Completar o volume com a *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção relativo é de 1,0 para o cloridrato de tramadol (tempo de retenção: em torno de cinco minutos) e de cerca de 0,85 para o cloridrato de tramadol substância relacionada A. A resolução entre os picos do cloridrato de tramadol e do cloridrato de tramadol substância relacionada A é de, no mínimo, 2,0. No cromatograma obtido com a *Solução amostra*, a área sob o pico do cloridrato de tramadol substância relacionada A não é maior que a área obtida com o pico principal da *Solução padrão* (0,2%). Qualquer outra impureza registrada no cromatograma da *Solução amostra* não possui área maior que 0,5 vezes a área obtida com o pico principal da *Solução padrão* (0,1%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Solubilizar 1,0 g da amostra em água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra, solubilizar em 80 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,984 mg de C₁₆H₂₅NO₂.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico.

CLORIDRATO DE TRAMADOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$. Solução estéril em água para injetáveis.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução da amostra obtida em *Doseamento*, há máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

B. Satisfaz às reações de íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,5 a 6,3.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o método de inoculação direta ou filtração em membrana.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 7,0 UE/mL de cloridrato de tramadol.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de cloridrato de tramadol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo concentração de 0,01% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

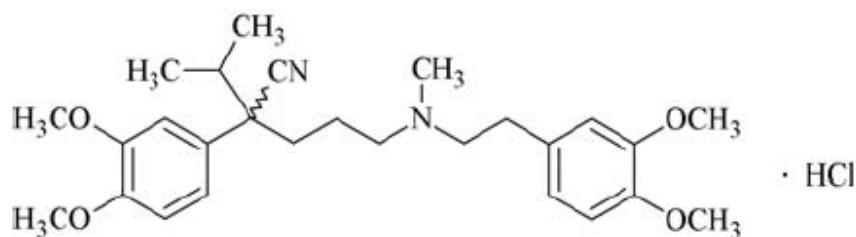
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, em local fresco e protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE VERAPAMIL
Verapamili hydrochloridum



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$; 491,06

cloridrato de verapamil; 09119

Cloridrato de α -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoxi- α -(1-metiletil)-benzenoacetonitrila (1:1)

[152-11-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 140 °C a 144 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 210 nm a 340 nm, da solução a 0,002% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M, há máximos em 229 nm e 278 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 278 nm e 229 nm é de 0,35 a 0,39.

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 5,0% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 125

mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,9 mL/minuto.

Tampão acetato: solução aquosa de acetato de sódio 0,015 M, contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e 2-aminoeptano (70:30:0,5).

Solução (1): solução a 1,9 mg/mL da amostra em *Fase móvel*.

Solução (2): solução de cloridrato de verapamil SQR a 5,6 µg/mL em *Fase móvel*.

Solução (3): solução de cloridrato de verapamil SQR a 9,4 µg/mL em *Fase móvel*.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, quantidade suficiente de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de α -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- α -(1-metiletil)benzenoacetonitrila (verapamil composto relacionado B) SQR, solubilizar em *Fase móvel* obtendo solução de resolução com concentração conhecida de 1,9 e 1,5 mg/mL, respectivamente.

Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para verapamil. A resolução entre o pico de verapamil composto relacionado B e verapamil é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo para replicatas das injeções é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, quatro vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos, exceto o pico de verapamil, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,5%). A área de qualquer pico individual obtido com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,4 g da amostra e solubilizar em 40 mL de ácido acético glacial, 5 mL de anidrido acético e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 49,106 mg de C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico.

CLORIDRATO DE VERAPAMIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **B.**

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de verapamil, transferir para funil de separação com o auxílio de 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 em filtro contendo sulfato de sódio anidro e evaporar até a secura. Secar a 105 °C por duas horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de verapamil, transferir para um béquer com o auxílio de 10 mL de cloreto de metileno e homogeneizar. Filtrar, evaporar o filtrado até a secura e solubilizar o resíduo em 10 mL de água. A 2 mL da solução resultante, transferir 0,2 mL de solução de cloreto de mercúrio(II) a 5% (p/v). Produz-se precipitado branco.

D. A 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação*, transferir 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 *M* e 0,2 mL de permanganato de potássio a 1,0% (p/v). Produz-se precipitado violeta que se dissolve rapidamente produzindo uma solução amarelo pálido.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Utilizar 900 mL de ácido clorídrico 0,1 *M* como meio de desintegração. No máximo 30 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: 900 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 *M* até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 278 nm e em 300 nm

(5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ dissolvida no meio, por meio da diferença entre as medidas em 278 nm e em 300 nm, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de verapamil SQR na mesma concentração, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, uma quantidade de pó suficiente, transferir para balão volumétrico de 25 mL para se obter solução de 1,9 mg/mL. Adicionar 15 mL de *Fase móvel* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 5,6 µg/mL.

Solução (3): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 9,4 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do cloridrato de verapamil, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Nenhum pico apresenta área maior que a do pico obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

Água (5.2.20.1). No máximo 4,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 100 mg de cloridrato de verapamil, transferir para balão volumétrico de 250 mL e solubilizar em ácido clorídrico 0,01 M, com agitação. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Tampão acetato: solução aquosa de acetato de sódio 0,01 M contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e dietilamina (65:35:1). Filtrar e desgaseificar.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 35 mg de cloridrato de verapamil, transferir para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de *Fase móvel*. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar, de modo a obter solução a 70 µg/mL.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 70 µg/mL.

Solução de resolução: solubilizar quantidade de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de α -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- α -(1-metiletil)benzenoacetonitrila (verapamil composto relacionado B) SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 70 µg/mL para cada composto.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para cloridrato de verapamil. A resolução entre os picos de verapamil composto relacionado B e de cloridrato de verapamil é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão entre as replicatas de injeção é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE VERAPAMIL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **B.**

A. Diluir um volume da amostra contendo o equivalente a 10 mg de cloridrato de verapamil em 5 mL ácido clorídrico 0,1 M, extrair com 5 mL de éter etílico, descartar o extrato e alcalinizar a fase aquosa utilizando carbonato de potássio sesqui-hidratado. Extrair com 5 mL de éter etílico, filtrar a fase etérea em de sulfato de sódio anidro e evaporar até *secura*. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Em volume da solução injetável contendo 5 mg de cloridrato de verapamil, adicionar 0,2 mL de cloreto de mercúrio(II) a 5% (p/v). Produz-se precipitado branco.

D. Em volume da solução injetável contendo 5 mg de cloridrato de verapamil, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M e 0,2 mL de permanganato de potássio a 1,0% (p/v). Produz-se precipitado violeta que se dissolve rapidamente para formação de uma solução amarelo pálido intenso.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste para injetáveis de pequenos volumes.

pH (5.2.19). 4,0 a 6,5.

ENSAIO DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as Soluções como descrito a seguir:

Solução (1): solução da amostra contendo 2,5 mg/mL de cloridrato de verapamil.

Solução (2): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 5,6 µg/mL.

Solução (3): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 9,4 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)*, 10 µL da *Solução (2)* e 10 µL da *Solução (3)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das respostas dos picos, exceto a do cloridrato de verapamil obtido na *Solução (1)*, não é maior que a resposta do pico obtido com a *Solução (3)* (0,5%); e nenhum pico é maior que a resposta do pico obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 16,7 UE/mg de cloridrato de verapamil.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir um volume de solução contendo 5 mg de cloridrato de verapamil para balão volumétrico de 100 mL e solubilizar com ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 118$, em 278, em ácido clorídrico 0,01 M.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector 278 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Tampão acetato: solução aquosa de acetato de sódio 0,015 M, contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

Fase móvel: preparar uma mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e dietilamina (65:35:1). Filtrar e degaseificar a mistura.

Solução amostra: diluir a solução injetável, com exatidão, se necessário, com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução de 70 $\mu\text{g/mL}$.

Solução padrão: solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração conhecida de 70 $\mu\text{g/mL}$.

Solução de resolução: solubilizar quantidade de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de α -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- α -(1-metiletil)benzenoacetonitrila (verapamil composto relacionado B) SQR em *Fase móvel*, de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 70 $\mu\text{g/mL}$ para cada composto.

Injetar 10 μL da *Solução de resolução* e registrar as respostas dos picos. Os tempos relativos de retenção são de aproximadamente 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para cloridrato de verapamil SQR. A resolução entre o verapamil composto relacionado B e o cloridrato de verapamil SQR é, no mínimo, 1,5 e o desvio padrão entre as replicatas de injeção é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Calcular a quantidade de $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

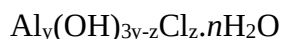
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLOROIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

Aluminium hydroxydatum chloratum



cloridrato de alumínio; 02454

[1327-41-9]

cloroidróxido de alumínio; 09695

[12042-91-0]

Os cloroidróxidos de alumínio são complexos poliméricos hidratados, abrangendo uma faixa de razão entre os átomos de alumínio e cloro de 1,91:1 a 2,10:1. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade rotulada de cloroidróxido de alumínio anidro $[\text{Al}_y(\text{OH})_{3y-z}\text{Cl}_z]$.

IDENTIFICAÇÃO

A solução aquosa da amostra a 10% (p/v), satisfaz às reações dos íons alumínio e cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 15,0% (p/v).

Conteúdo de alumínio. Pesar 0,2 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 150 mL, adicionar 20 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante cinco minutos. Deixar esfriar. Em seguida, adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,1 M SV e ajustar o pH para $4,7 \pm 0,1$ com hidróxido de amônio ou ácido acético M. Adicionar 20 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio, 50 mL de álcool etílico e 5 mL de ditizona SR. O pH dessa solução deve ser de $4,7 \pm 0,1$. Titular com sulfato de zinco 0,1 M SV até surgimento de coloração rosa-púrpura. Realizar prova em branco. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV consumido equivale a 2,698 mg de alumínio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/cloro.

Conteúdo de cloreto. Pesar 0,7 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL, adicionar 100 mL de água e 10 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente, utilizando um eletrodo prata-cloreto de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/cloro.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 1,5 g de amostra. No máximo 0,0002% (2 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Pesar 0,667 g da amostra e acrescentar 40 mL de água. No máximo 0,015% (150 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Pesar 1 g da amostra e solubilizar com 40 mL de água. Ajustar o pH entre 3,0 e 4,0 com hidróxido de amônio 6 M. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados* utilizando 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Razão atômica alumínio/cloro. Dividir o percentual de alumínio encontrado em teste para *Conteúdo de alumínio* pelo percentual de cloro encontrado no teste para *Conteúdo de cloro* e multiplicar por

35,453/26,98. Onde 35,453 é a massa atômica do cloro e 26,98 é a massa atômica do alumínio. Entre 1,90:1 e 2,10:1.

Água (5.2.20.1). No máximo 18,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Calcular a porcentagem do cloridrato de alumínio, segundo a expressão:

$$Al(\{26,98x + [17,01(3x - 1)] + 35,453\} / 26,98x)$$

em que

Al = percentual de alumínio encontrado no teste para *Conteúdo de alumínio*;

x = razão atômica alumínio/cloro encontrada no teste para *Razão atômica alumínio/cloro*;

26,98 = massa atômica do alumínio;

17,01 = massa atômica do ânion hidróxido;

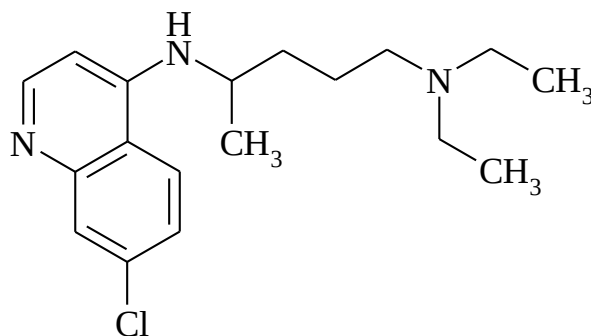
35,453 = massa atômica do cloro.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLOROQUINA
Chloroquine

$C_{18}H_{26}ClN_3$; 319,87

cloroquina; 02487

N4-(7-cloroquinolin-4-il)-N1,N1-dietilpentano-1,4-diamina.
[54-05-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{18}H_{26}ClN_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou branca-amarelada.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água. Solúvel em ácidos diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 87 °C a 92 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar 25 mg da amostra, solubilizar em 10 mL de água e 2 mL de hidróxido de sódio 8,5% (p/v). Agitar duas vezes com 20 mL de cloreto de metileno. Coletar as fases orgânicas e lavar com 10 mL água. Secar com sulfato de sódio anidro, evaporar à secura e solubilizar o resíduo em 0,5 mL de cloreto de metileno. Para o preparo do padrão, solubilizar 40 mg de fosfato de cloroquina SQR em 10 mL de água e seguir o procedimento descrito para o preparo da amostra. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da solução amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato de cloroquina SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 10 µL/mL em ácido clorídrico 0,001% (v/v), há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de cloroquina SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra em estufa 105 °C, por duas horas. No máximo 2%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar com exatidão, 0,25 g da amostra, solubilizar em 50 mL de ácido acético glacial e adicionar cloreto de metilrosanilínio SI 10 mg/mL em ácido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. O ponto final também pode ser determinado potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 15,99 mg de $C_{18}H_{26}ClN_3$. Fazer prova em branco e correções, se necessário.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

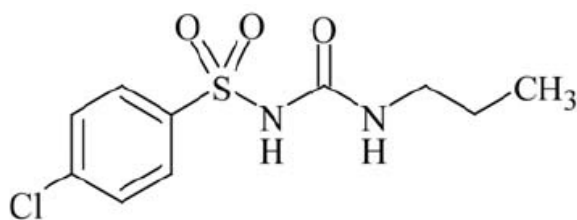
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

CLORPROPAMIDA*Chlorpropamidum* $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$; 276,74

clorpropamida; 02505

4-Cloro-*N*-[(propilamino)carbonil]benzenossulfonamida
[94-20-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 126 °C a 130 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da clorpropamida SQR, preparado de maneira idêntica. Caso os espectros obtidos mostrem-se diferentes, solubilizar o padrão e a amostra em cloreto de metileno, evaporar até a secura e realizar novos espectros utilizando os resíduos.

B. Preparar uma solução da amostra a 0,01% (p/v) em álcool metílico e diluir 10 mL desta solução em 100 mL de ácido clorídrico 0,01 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra exibe máximo de absorção em 232 nm e a absorvância em 232 nm é de 0,57 a 0,63.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de sílica-gel GF₂₅₄ como suporte e mistura de amônia, cicloexano, álcool metílico e cloreto de metileno (11,5:30:50:100) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solubilizar 0,5 g da amostra em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): solubilizar 15 mg de 4-clorobenzenosulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR em acetona e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): solubilizar 15 mg de 1,3-dipropilureia (clorpropamida impureza B) SQR em acetona e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): diluir 0,3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

Solução (5): diluir 5 mL da *Solução (3)* para 15 mL com acetona.

Solução (6): solubilizar 0,1 g da amostra, 5 mg de 4-clorobenzenosulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR e 5 mg de 1,3-dipropilureia (clorpropamida impureza B) SQR em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma em 15 cm da placa. Secar a placa em estufa a 110 °C durante 10 minutos. No fundo da cuba cromatográfica colocar uma mistura contendo um volume de ácido clorídrico, um volume de água e dois volumes de uma solução 5% (p/v) de permanganato de potássio. Fechar a cuba e esperar por 15 minutos. Colocar a placa em contato com vapor de cloro por dois minutos. Retirar a placa e colocá-la em local de corrente de ar frio até que o excesso de cloro seja removido e a área de cobertura abaixo dos pontos de aplicação não apresente coloração azul com uma gota de amido iodetado SR1. Nebulizar com amido iodetado SR1. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente à impureza A não é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* (0,3%), qualquer mancha correspondente à impureza B não é mais intensa que a obtida no cromatograma da *Solução (3)* (0,3%), qualquer mancha, além da mancha principal, e qualquer mancha correspondente às impurezas A e B não é mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,3%); não mais que duas manchas são mais intensas que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (5)* (0,1%). O teste não é válido a menos que o cromatograma obtido com a *Solução (6)* mostre três manchas separadas claramente com valores de R_f aproximados de 0,4 para clorpropamida, 0,6 para impureza A e 0,9 para impureza B.

Metais pesados (5.3.2.3). Preparar uma solução a 10,0% (p/v) da amostra em acetona ou dioxano contendo, no mínimo, 15% (v/v) de água. Proceder conforme descrito em *Método III*. Utilizar *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra, solubilizar em 50 mL de álcool etílico, previamente neutralizado em presença de solução de fenoltaleína SI, e adicionar 25 mL de água. Titular com

hidróxido de sódio 0,1 M SV até a obtenção da coloração rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 27,674 mg de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: preparar uma mistura de igual volume de ácido acético glacial diluído (1:100) e acetonitrila. Filtrar e degaseificar a mistura.

Nota: não exceder a quantidade de 50% de acetonitrila. Proceder com ajustes, se necessário.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de clorpropamida SQR, solubilizar em *Fase móvel*, e diluir adequadamente, com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O tempo de retenção é cerca de 2,2 minutos para a clorpropamida. O fator de cauda é, no máximo, 1,5 e o desvio padrão relativo para as replicatas de injeção é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

CLORPROPAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 1 g de clorpropamida, solubilizar em 4 mL de acetona, filtrar e evaporar até a secura. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clorpropamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de cloreto de metileno, álcool metílico, cicloexano e hidróxido de amônio (100:50:30:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): homogeneizar uma quantidade de pó do comprimido, equivalente a 100 mg de clorpropamida, com 20 mL de ácido clorídrico *M* e extrair com 50 mL de clorofórmio. Filtrar a solução e lavar o algodão com clorofórmio em um béquer. Evaporar o clorofórmio em um banho-maria até a secura. Secar o resíduo a 105 °C por uma hora. A partir do resíduo obtido, preparar uma solução 1 mg/mL em acetona.

Solução (2): preparar uma solução a 1 mg/mL de clorpropamida SQR em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 *M* até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 230 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ dissolvida no meio,

comparando as leituras obtidas com a solução de clorpropamida SQR de concentração conhecida, preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

Nota: um volume de álcool etílico que não exceda 10% (v/v) pode ser adicionado no preparo da solução padrão para solubilizar a clorpropamida SQR.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ se dissolvem em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de clorpropamida, homogeneizar com 40 mL de álcool metílico por 20 minutos, completar o volume para balão volumétrico de 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar e diluir a amostra até a concentração de 0,001% (p/v), com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução de clorpropamida SQR na mesma concentração. Medir as absorvâncias das soluções em 232 nm. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, pode-se utilizar $A(1\%, 1\text{ cm}) = 598$, em 232 nm.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Clorpropamida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de clorpropamida, transferir para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 75 mL de *Fase móvel*. Homogeneizar durante 10 minutos e completar o volume com a *Fase móvel*. Filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado. Pipetar 10 mL do filtrado e colocar em um segundo balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

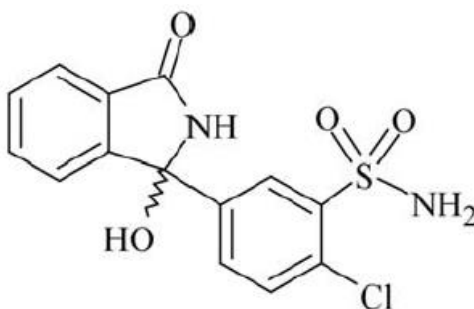
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORTALIDONA*Chlortalidonum* $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$; 338,77

clortalidona; 02510

2-Cloro-5-(2,3-di-hidro-1-hidroxi-3-oxo-1*H*-isoindol-1-il)-benzenossulfonamida

[77-36-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó de coloração branca ou branca-amarelada. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -0,15 a +0,15. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos números de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clortalidona SQR, preparado de maneira idêntica. Caso os espectros obtidos mostrem-se diferentes, solubilizar o padrão e a amostra em álcool metílico, evaporar até a secura e realizar novos espectros utilizando os resíduos.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 340 nm, da solução da amostra a 0,01% (p/v) em álcool etílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de clortalidona SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 284 nm e 275 nm está compreendida entre 0,73 e 0,88.

C. A mancha no cromatograma da Solução (3), obtida no ensaio de Substâncias relacionadas, corresponde em posição, cor e intensidade àquela no cromatograma da Solução (4).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Agitar 1 g da amostra em 50 mL da mistura de acetona e água isenta de dióxido de carbono (1:1) com o auxílio de aquecimento. Deixar esfriar. No máximo 0,75 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar, determinando o ponto final potenciométricamente.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno, xileno, hidróxido de amônio, dioxano e álcool isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar, com exatidão, 200 mg da amostra, solubilizar em mistura de água e acetona (1:4) e diluir para 5 mL com a fase móvel.

Solução (2): pesar, com exatidão, 20 mg do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR e 20 mg de clortalidona SQR, solubilizar em mistura de água e acetona (1:4) e diluir para 50 mL com a fase móvel.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de água e acetona (1:4).

Solução (4): solução a 0,2 mg/mL de clortalidona SQR em mistura de água e acetona (1:4).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente ao ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%). Qualquer mancha secundária, diferente da mancha principal e da mancha do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

Cloretos (5.3.2.1). Pulverizar e pesar 0,3 g da amostra. Adicionar 30 mL de água, agitar por cinco minutos e filtrar. Utilizar 10 mL do filtrado para realizar *Ensaio limite para cloretos*. Preparar o padrão de cloretos. No máximo 350 ppm (0,035%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2,0 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por quatro horas. No máximo 0,4%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra e solubilizar 50 mL de acetona. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV sob atmosfera de nitrogênio. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV equivale a 33,877 mg de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato dibásico de amônia 0,01 M e álcool metílico (3:2). Ajustar o pH para $5,5 \pm 0,1$, com ácido fosfórico.

Solução de padrão interno: pesar, com exatidão quantidade de 2,7-naftalenodiol, solubilizar em álcool metílico e diluir quantitativamente para obter solução a 1 mg/mL.

Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico: pesar, com exatidão, quantidade de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico SQR, solubilizar em álcool metílico e diluir quantitativamente para obter solução a 5 μ g/mL.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, solubilizar em álcool metílico e diluir para 50 mL com o mesmo o solvente. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL da *Solução de padrão interno* e 10 mL de álcool metílico. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de clortalidona SQR, solubilizar em álcool metílico e diluir quantitativamente para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL da *Solução de padrão interno* e 10 mL da *Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico*. Completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 25 μ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico, 0,8 para a clortalidona e 1,0 para o 2,7-naftalenodiol. A resolução entre os picos da clortalidona e do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico e entre os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol é, no mínimo, 1,5. O fator de cauda para os picos da clortalidona e do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de clortalidona, transferir para béquer e solubilizar em 10 mL de acetona. Aquecer em banho-maria por cinco minutos. Deixar esfriar e filtrar. Transferir 20 mL de água ao filtrado e aquecer em banho-maria por cinco minutos. Aplicar, gentilmente, corrente de ar sobre a solução para remover a acetona. Deixar esfriar em banho de gelo, filtrar e secar os cristais a 105 °C por quatro horas. O resíduo seco satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Clortalidona*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução de padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de clortalidona SQR na concentração de 0,5% (p/v) em álcool metílico. Realizar diluições sucessivas dessa solução em água até concentração adequada.

Tolerância: no mínimo 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno, xileno, hidróxido de amônio, dioxano e álcool isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona e solubilizar em 5 mL de álcool etílico. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e centrifugar. Utilizar o sobrenadante límpido.

Solução (2): Transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com álcool etílico.

Solução (3): pesar, com exatidão, quantidade, do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico SQR, solubilizar em álcool etílico e diluir para obter solução a 0,02% (p/v) no mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente ao ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1,0%). Qualquer outra mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar com exatidão, quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona, adicionar 30 mL de álcool metílico e ferver sob refluxo por cinco minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos. Deixar esfriar e filtrar. Lavar o resíduo com álcool metílico, juntar as lavagens ao filtrado e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução e 2 mL de ácido clorídrico *M* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico. Medir a absorvância da solução resultante em 275 nm, utilizando álcool metílico para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{cm}) = 57,4$, em 275 nm.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, de acordo com o método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Clortalidona*. Preparar as *Soluções padrão* e *amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona, transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de álcool metílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, contendo 5 mL da *Solução de padrão interno* e 10 mL de álcool metílico. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: preparar como indicado na monografia de *Clortalidona*. Substituir a *Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)benzoico* por 10 mL de álcool metílico.

Injetar replicatas de 25 μL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol deve ser, no mínimo, 1,5. O fator de cauda para os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

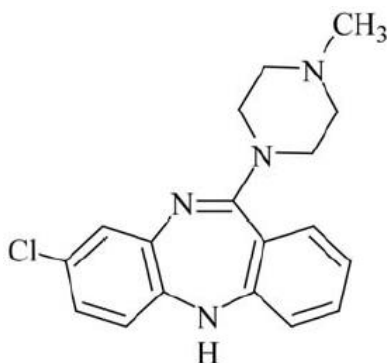
Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLOZAPINA
Clozapinum

$C_{18}H_{19}ClN_4$; 326,82

clozapina; 02540

8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[*b,e*][1,4] diazepina
[5786-21-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{18}H_{19}ClN_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração amarela.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico. Solúvel em ácido acético diluído.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 182 °C a 186 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da clozapina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 0,25 mm, como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool metílico (3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solubilizar 0,1 g da amostra em álcool etílico e completar para 10 mL com clorofórmio.

Solução (2): pesar, com exatidão, 2,5 mg de clozapina SQR e transferir para um balão volumétrico de 25 mL. Solubilizar em clorofórmio e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): transferir 3 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,3%.

Solução (4): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,2%.

Solução (5): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,1%.

Solução (6): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,05%.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm), e comparar a intensidade de alguma mancha secundária observada no cromatograma da *Solução (1)* com aquela da mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*. Qualquer mancha do cromatograma da *Solução (1)* com valor de R_f de 0,82 corresponde a 11,11-(piperazina-1,4-diil)bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina); R_f de 0,67 corresponde a 8-cloro-5,10-di-hidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona e R_f de 0,10 corresponde a 8-cloro-11-(1-piperazina-1-il)-5Hdibenzo[b,e][1,4]-diazepina) ou mais intensa do que a *Solução (3)*, *Solução (4)* e *Solução (5)*, respectivamente. Qualquer outra mancha secundária do cromatograma da *Solução (1)* não é maior ou mais intensa do que a mancha principal obtida da *Solução (5)*. A soma da intensidade de todas as manchas secundárias obtidas da *Solução (1)* corresponde a, no máximo, 0,6%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Preparar o padrão com 2 mL de solução a 10 ppm de chumbo (Pb). No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C a 105 °C, por quatro horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e solubilizar em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,341 mg de $C_{18}H_{19}ClN_4$.

EMBALAGEM E DOSEAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico.

CLOZAPINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de $C_{18}H_{19}ClN_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 640 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom por 10 minutos, completar o volume com água. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento* a partir de “Homogeneizar...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão acetato pH 4,0, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{19}ClN_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de clozapina SQR na concentração de 1,11% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 85% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{19}ClN_4$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel 0,25 mm, e mistura de *n*-heptano, clorofórmio, álcool etílico absoluto e hidróxido de amônio (30:30:30:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução diluente: preparar mistura de clorofórmio e álcool metílico (4:1).

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, o equivalente a 125 mg de clozapina, transferir para balão volumétrico de 25 mL e solubilizar utilizando 20 mL de *Solução diluente*. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com *Solução diluente*. Filtrar e homogeneizar.

Solução (2): solução a 5 mg/mL de clozapina SQR amostra em *Solução diluente*.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,5%.

Solução (4): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,4%.

Solução (5): transferir 3 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,3%.

Solução (6): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,2%.

Solução (7): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,1%.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta no comprimento de onda curto, e comparar a intensidade de qualquer mancha secundária observada no cromatograma da *Solução (1)* com aquela da mancha principal do cromatograma das *Soluções (2), (3), (4), (5), (6) e (7)*. Nenhuma outra mancha secundária do cromatograma da *Solução (1)* é mais larga ou mais intensa do que a mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (3)* (0,5%); e a soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas da *Solução (1)* corresponde a, no máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 257 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico, água e trietilamina (800:200:0,75).

Solução amostra: pesar e pulverizar, no mínimo, 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó, equivalente a 125 mg de clozapina, transferir para balão volumétrico de 1000 mL e solubilizar em 640 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por 10 minutos, completar o volume com água e homogeneizar, obtendo solução a 0,125 mg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de clozapina SQR e solubilizar em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,125 mg/mL. A composição final do solvente álcool metílico:água deve ser de cerca de 8:2.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, 10 mg de clozapina, e transferir para um recipiente adequado. Adicione 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, aquecer por duas horas a 90 °C. Transferir essa solução para balão volumétrico de 100 mL, com o auxílio de 15 mL de água e completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar. Transferir 10 mL dessa preparação e 10 mL da *Solução padrão* para um recipiente adequado e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna deve ser, no mínimo, 1500 pratos teóricos, o desvio padrão relativo para replicatas é, no máximo, 2,0%. Injetar 10 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre a clozapina e qualquer outro pico deve ser, no mínimo, 1,5.

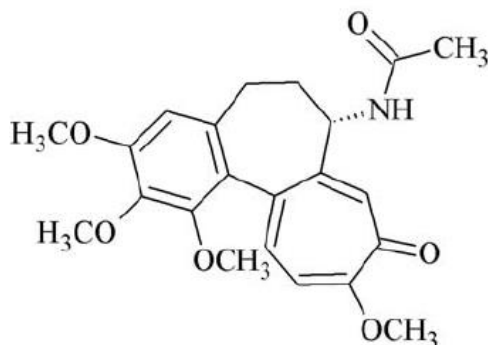
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de clozapina $C_{18}H_{19}ClN_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

COLCHICINA
Colchicinum

$C_{22}H_{25}NO_6$; 399,44

colchicina; 02567

N-[(7*S*)-5,6,7,9-Tetraidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzo[*a*]heptalen-7-il]acetamida
[64-86-8]

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{22}H_{25}NO_6$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amorfo ou cristalino, de coloração amarela-pálida.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 142 °C a 150 °C (pó amorfo); 157 °C (cristal).

Rotação óptica específica (5.2.8): -240 a -250, determinado em solução a 1% (p/v) em álcool etílico, em relação à substância anidra.

IDENTIFICAÇÃO

A. Solubilizar a amostra em 0,5 mL de clorofórmio, dispersar em brometo de potássio, homogeneizar e evaporar o solvente primeiramente numa corrente de ar e depois por aquecimento a 80 °C por 60 minutos. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de colchicina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximos em 243 nm e 350 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de colchicina SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 0,5% (p/v) em água é límpida (5.2.25), não apresentando coloração mais intensa (5.2.12) que uma solução preparada pela diluição de 8,5 mL da *Solução de referência de cor SC O* em 91,5 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

Acidez ou alcalinidade. Adicionar a 10 mL de solução amostra a 0,5% (p/v) em água, 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Não ocorre alteração de cor nem produção de coloração verde. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para a viragem do indicador para coloração azul.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel HF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia concentrada, clorofórmio e acetona (1:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em clorofórmio.

Solução (2): diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com clorofórmio.

Solução (3): diluir 5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa do que aquela obtida no cromatograma da *Solução (2)* (2%) e não mais que uma mancha é mais intensa do que aquela obtida no cromatograma da *Solução (3)* (1%).

Acetato de etila (5.2.33). No máximo 6% (p/p).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra, solubilizar em uma mistura de 10 mL de anidrido acético e 20 mL de tolueno e aquecer, se necessário. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 39,940 mg de C₂₂H₂₅NO₆.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,5 M, água e álcool metílico (4,5:45:53). Ajustar o pH para $5,50 \pm 0,05$ com ácido fosfórico.

Solução amostra: solução a 6 µg/mL da amostra em mistura de álcool metílico e água (1:1). Preparar imediatamente antes de usar.

Solução padrão: solução a 6 µg/mL de colchicina SQR em mistura de álcool metílico e água (1:1). Preparar imediatamente antes de usar.

A eficiência da coluna é, no mínimo, 4500 pratos teóricos/metro. O tempo de retenção para colchicina está entre 5,5 e 9,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{25}NO_6$ a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antigotoso.

COLCHICINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{22}H_{25}NO_6$.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão quantidade de pó equivalente a 20 mg de colchicina e dispersar com 20 mL de água. Filtrar. Transferir o filtrado para funil de separação. Extrair com 30 mL de clorofórmio. Evaporar o clorofórmio, até resíduo, sob calor brando. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Colchicina* utilizando o resíduo obtido.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 500 mL.

Aparelhagem: cesta, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: realizar o teste, com agilidade, ao abrigo da luz. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar imediatamente. Diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Colchicina*.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{22}H_{25}NO_6$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Colchicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,6 mg de colchicina e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de mistura álcool metílico e água (1:1). Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes de usar, ao abrigo da luz.

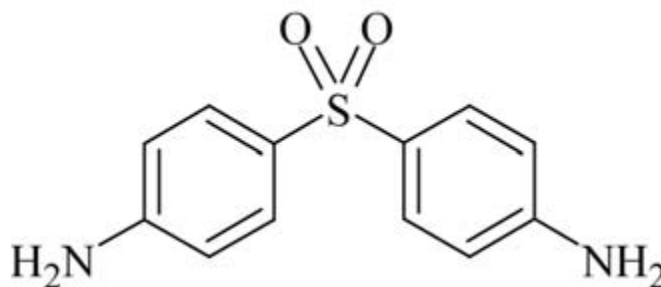
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{25}NO_6$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DAPSONA*Dapsonum* $C_{12}H_{12}N_2O_2S$; 248,30

dapsona; 02686

4,4'-Sulfonilbisbenzenamina

[80-08-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou levemente amarelada.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 175 °C a 181 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dapsona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,0005% (p/v), em álcool metílico, há máximos em 260 nm e 295 nm e mínimos em 232 nm e 268 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de dapsona SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (4)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (5)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio-acetona (1:1), como fase

móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL de cada uma das seguintes soluções, preparadas em álcool metílico.

Solução (1): solução a 1% (p/v) da amostra.

Solução (2): solução a 0,01% (p/v) da amostra.

Solução (3): solução a 0,002% (p/v) da amostra.

Solução (4): solução a 0,1% (p/v) da amostra.

Solução (5): solução a 0,1% (p/v) de dapsona SQR.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e nebulizar primeiramente com solução de nitrito de sódio a 0,5% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M. Aguardar por cinco minutos e nebulizar com dicloridrato de N-(1-naftil)etilenodiamina SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (2)* (1,0%) e não mais que duas quaisquer dessas manchas são mais intensas do que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,2%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa em temperatura entre 100 °C e 105 °C, por três horas. No máximo 1,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1)*, utilizar o *Método 1* ou o *Método 2*. Pesar, com exatidão, 0,25 g da amostra. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 12,415 mg de C₁₂H₁₂N₂O₂S.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, solubilizar com 40 mL de álcool etílico e submeter ao banho de ultrassom por 10 minutos. Agitar durante 30 minutos e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em álcool etílico, até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão de dapsona SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 295 nm utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C₁₂H₁₂N₂O₂S na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

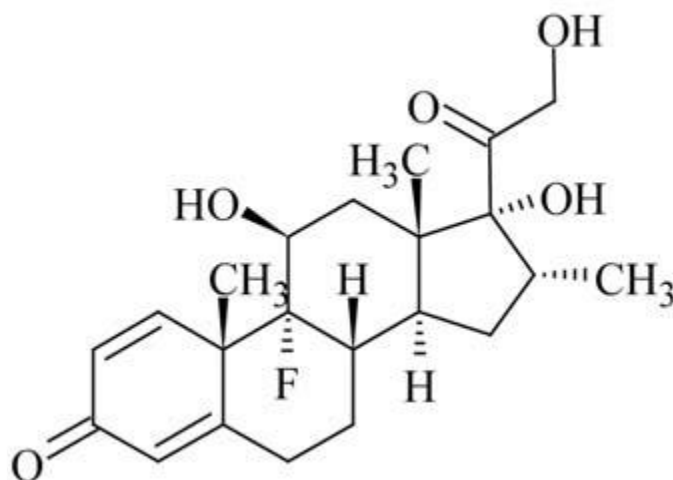
Em recipientes bem fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Quimioterápico.

DEXAMETASONA*Dexamethasonum* $C_{22}H_{29}FO_5$; 392,46

dexametasona; 02817

(11 β ,16 α)-9-Fluor-11,17,21-tri-hidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

[50-02-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{22}H_{29}FO_5$, calculado em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): 255 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): +72 a +80, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dexametasona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel contendo um indicador de fluorescência de intensidade máxima em 254 nm, como suporte, e mistura de álcool butílico saturado com água, tolueno e éter etílico (5:10:85), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 5 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): preparar solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9).

Solução (2): preparar solução a 1 mg/mL da dexametasona SQR em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9).

Solução (3): preparar solução a 1 mg/mL de betametasona SQR em *Solução (2)*.

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)*. Nebulizar com solução etanólica de ácido sulfúrico. Aquecer a 120 °C durante 10 minutos ou até aparecimento de manchas e deixar arrefecer. Examinar sob luz visível e sob luz ultravioleta de 365 nm. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor sob luz visível, fluorescência sob luz ultravioleta de 365 nm e dimensões à mancha principal obtida com a *Solução (2)*. O ensaio só é válido se a *Solução (3)* apresentar duas manchas que podem não estar totalmente separadas.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com grupo fenila quimicamente ligada a partícula de sílica porosa (5 a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão formato pH 3,6: pesar 1,32 g de formato de amônio, transferir para um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar água e agitar até solubilização. Ajustar com ácido fórmico para o pH de 3,6.

Fase móvel: mistura de *Tampão formato pH 3,6* e acetonitrila (67:33). Fazer os ajustes se necessários.

Solução (1): pesar, com exatidão, 180 mg da amostra, transferir para balão volumétrico e diluir com acetonitrila. Transferir 33 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Tampão formato pH 3,6* e homogeneizar.

Procedimento: injetar 10 µL da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A área individual sob os picos secundários, exceto do pico principal, é no máximo 1% da área total dos picos obtidos. A soma de todos os picos secundários, exceto do pico principal, é no máximo 2% da área total dos picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. A eficiência da coluna é de, no mínimo, 5000 pratos teóricos.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C por três horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,25 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Por Espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14). Pesar, com exatidão, 0,1 g da amostra e solubilizar em álcool etílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 2,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool etílico. Preparar solução padrão de dexametasona em álcool etílico, na mesma concentração final. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 238,5 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{29}FO_5$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar adequadamente solução álcool metílico e água (75:25).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 30 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de dexametasona SQR e solubilizar em álcool metílico para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,3 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{29}FO_5$, na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

DEXAMETASONA ELIXIR

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{22}H_{29}FO_5$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio, acetona e ácido acético glacial (80:40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra contendo 0,1 mg/mL de dexametasona.

Solução (2): solução a 0,1 mg/mL de dexametasona SQR em mistura de cloreto de metileno e álcool metílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa. Evaporar o solvente. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,7 a 4,0.

Determinação do álcool (5.3.3.8). Entre 3,8% e 5,7%. Álcool *n*-propílico como padrão interno.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta 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 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar adequadamente solução de álcool metílico e água (75:25).

Solução amostra: solução da amostra contendo 0,1 mg/mL de dexametasona, utilizando *Fase móvel* como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, dexametasona SQR e solubilizar em *Fase móvel*, de modo a obter uma concentração 0,1 mg/mL.

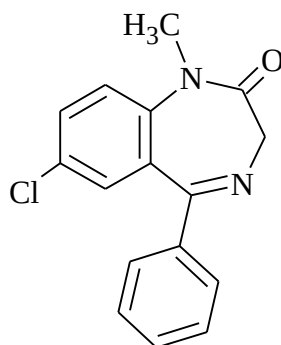
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₂H₂₉FO₅ na amostra, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

DIAZEPAM
Diazepamum

$C_{16}H_{13}ClN_2O$; 284,74

diazepam; 02904

7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-diidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

[439-14-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{13}ClN_2O$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 131 °C a 135 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de diazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de etila e hexano (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de amostra em álcool etílico, de modo a obter solução de concentração 1 mg/mL.

Solução (2): solubilizar quantidade, pesada com exatidão, de diazepam SQR em álcool etílico, de modo a obter solução de concentração 1 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

Substâncias relacionadas. Proceder ao abrigo da luz, conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm) capeada, mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,025 M (pH 5,0, ajustado com hidróxido de sódio SR), álcool metílico e acetonitrila (44:34:22).

Solução (1): pesar, com exatidão, 25 mg de amostra, solubilizar em 0,5 mL de acetonitrila e diluir para 50 mL com *Fase móvel*.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)*, diluir para 100 mL com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução de resolução: solubilizar o conteúdo de um frasco de *diazepam para adequabilidade do sistema* (contendo as impurezas A (7-cloro-5-fenil-1,3-diidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (nordazepam)), B (2-cloro-N-(4-cloro-2-benzoilfenil)-N-metilacetamida) e E (6-cloro-1-metil-4-fenilquinazolin-2-(1H)-ona)) para 1 mL com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Considerando o pico referente ao diazepam com tempo de retenção de cerca de nove minutos, os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para impureza E, 0,8 para impureza A e 1,3 para impureza B. O teste somente é válido se o cromatograma apresenta resolução entre os picos das impurezas E e A de, no mínimo, 2,5 e entre os picos da impureza A e diazepam de, no mínimo, 6,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Solução (1)* e *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o quádruplo do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza relatada. Utilizar 1,3 como fator de correção para o cálculo das impurezas B e E. As áreas correspondentes as impurezas A, B, E obtidas com a *Solução (1)*, são, no máximo, iguais a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A área de nenhum pico secundário obtido com a *Solução (1)*, exceto a do pico do solvente, é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma de todas as áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico do solvente, não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Não considerar picos com áreas obtidas com a *Solução (1)* menores que 0,5 vez a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob vácuo, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra e solubilizar em 50 mL de anidrido acético. 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 28,47 mg de $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo de luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Benzodiazepínico.

DIAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos de absorção em 242 nm e 284 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila e hexano (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL das soluções descritas a seguir.

Solução (1): pesar, com exatidão, quantidade do pó de comprimidos suficiente para preparar solução contendo 0,02% (p/v) de diazepam agitar com álcool etílico e filtrar.

Solução (2): preparar, com exatidão, solução de diazepam SQR a 0,02% (p/v) em álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de água, agitar e aguardar 15 minutos até sua desintegração. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 284 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ dissolvida no meio,

comparando as leituras obtidas com a da solução de diazepam SQR na concentração de 0,0005% (p/v) ou 0,001% (p/v), conforme a dose do fármaco no comprimido, preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila e hexano (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar, com exatidão, quantidade do pó de comprimidos correspondente a 50 mg de diazepam, agitar com 5 mL de álcool etílico e filtrar.

Solução (2): diluir um volume da *Solução (1)* para 50 volumes com álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (2%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de diazepam, transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 5 mL de água, homogeneizar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,002% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 284 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Realizar a leitura das soluções em no máximo 30 minutos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e álcool metílico (4:4:2).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 10 mg de diazepam e transferir para balão volumétrico de 50 mL, com o auxílio de 40

mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Agitar, mecanicamente, por cinco minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de diazepam SQR e solubilizar em *Fase móvel* para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 5000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação C. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e B. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, apresenta máximo de absorção em 368 nm e com a mesma intensidade relativa daqueles observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool metílico (10:1), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir a solução injetável em álcool metílico de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução (2): pesar, com exatidão, quantidade de diazepam SQR, solubilizar em álcool metílico, de modo a obter solução de concentração 1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Nebulizar com ácido sulfúrico a 10% (p/v) em álcool etílico absoluto, aquecer a placa a 105 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 6,2 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 11,6 UE/mg de diazepam.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de diazepam para funil de separação e adicionar 20 mL de tampão fosfato pH 7,0. Extrair com quatro porções de 20 mL de clorofórmio, passando os extratos em 5 g de sulfato de sódio anidro. Reunir os extratos em balão volumétrico de

100 mL e completar o volume com clorofórmio. Homogeneizar. Evaporar alíquota de 10 mL, sob corrente de nitrogênio, até secar. Solubilizar o resíduo com 25 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,05 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições da solução amostra. Medir a absorvância da solução amostra e solução padrão em 368 nm, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,05 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ na solução injetável a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\% \text{ 1 cm})=151$, em 368 nm.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento por 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

Fase móvel: preparar uma solução filtrada e desgaseificada de álcool metílico e água (65:35).

Solução padrão interno: preparar uma solução de *p*-tolualdeído contendo cerca de 0,3 μ L/mL em álcool metílico.

Solução amostra: transferir, com exatidão, um volume da solução injetável, equivalente a 10 mg de diazepam, para um balão volumétrico de 50 mL. Transferir 10 mL da *Solução padrão interno* para a *Solução da amostra* e diluir com álcool metílico para o volume final e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de diazepam SQR, solubilizar em álcool metílico e diluir com o mesmo solvente para obter uma solução a 1 mg/mL. Transferir 5,0 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para um balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 μ L da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico do diazepam é, no máximo, 2,5 e a resolução entre os picos de *p*-tolualdeído e diazepam é, no mínimo, 3,5. O desvio padrão para as replicatas das injeções é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para *p*-tolualdeído e 1,0 para o diazepam. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* por meio da fórmula:

$$50 \times \frac{C}{V} \times \frac{R_u}{R_s}$$

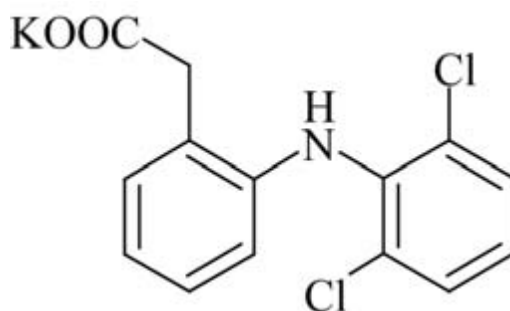
em que *C* é a concentração em mg/mL de diazepam SQR na *Solução padrão*, *V* é o volume em mL da solução injetável tomada e *R_u* e *R_s* são as razões das respostas dos picos de diazepam para o *p*-tolualdeído obtido da *Solução amostra* e da *Soluções padrão*, respectivamente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

DICLOFENACO POTÁSSICO*Diclofenacum kalicum* $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$; 334,24

diclofenaco potássico; 02929

Sal de potássio do ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzenoacético (1:1)

[15307-81-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou levemente amarelada, ligeiramente higroscópico.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 295 °C a 300 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **D.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.** e **D.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de diclofenaco potássico SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em hidróxido de potássio 0,1 M, há máximos em 218 e 275 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de diclofenaco potássico SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, álcool metílico e acetato de etila (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar, com exatidão, 25 mg de amostra, solubilizar em álcool metílico e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): pesar, com exatidão, 25 mg de diclofenaco potássico SQR, solubilizar em álcool metílico e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): diluir 10 mg de indometacina SQR com a *Solução (2)* e completar o volume para 2 mL com álcool metílico.

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. Pesar, com exatidão, 0,5 g da amostra e solubilizar em 10 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico diluído, agitar por uma hora e filtrar sob pressão reduzida. Neutralizar com hidróxido de sódio 5 M. Satisfaz à reação 2 do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em álcool metílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12) e a absorvância da solução no ultravioleta, determinada em 440 nm, não é superior a 0,05.

pH (5.2.19). 7,0 a 8,5. Determinar em solução aquosa a 1,0% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Diluyente: mistura de água e álcool metílico (30:70).

Solução (1): pesar, com exatidão, 50 mg de amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (2): transferir 2 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente*. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Nenhum pico secundário, obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,2%). A soma de todas as áreas, de todos os picos, exceto o pico principal, no cromatograma da *Solução (1)* não é superior a 2,5 vezes a área sob o pico principal, obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,5%). No cromatograma da *Solução (1)*, desprezar qualquer pico cuja área seja menor que 0,25 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)*.

Metais pesados (5.3.2.3). Pesar 2,0 g da amostra. Incinerar entre 500 °C e 600 °C. Se o resíduo não se apresentar completamente branco após a incineração, adicionar quantidade suficiente de peróxido de hidrogênio para solubilizar. Aquecer até completa evaporação. Repetir o procedimento até obter resíduo completamente branco e prosseguir conforme descrito no *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa, entre 100 °C e 105 °C, por três horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,3 g de amostra e solubilizar em 30 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinar o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 33,424 mg de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 2,5: homogeneizar iguais volumes de ácido fosfórico a 0,05% (p/v) e fosfato de sódio monobásico a 0,08% (p/v). Se necessário ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 2,5* e álcool metílico (30:70).

Diluyente: mistura de água e álcool metílico (30:70).

Solução amostra: pesar, com exatidão, quantidade da amostra e solubilizar em *Diluyente* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de diclofenaco potássico SQR e solubilizar em *Diluyente* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução de resolução: pesar, com exatidão, 2,0 mg de dietilftalato, 10,0 mg de diclofenaco potássico SQR e 1,0 mg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona (*Impureza A*), transferir para balão volumétrico de 200 mL, completar volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o dietilftalato, 0,7 para a *Impureza A* e 1 para o diclofenaco potássico. A resolução entre dietilftalato e a *Impureza A* é, no mínimo, 4,0; e entre a *Impureza A* e o diclofenaco potássico é, no mínimo, 6,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

DICLOFENACO POTÁSSICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$. Os comprimidos podem ter revestimento açucarado ou filme. Neste caso, não devem cumprir com os testes de friabilidade e dureza.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,15 g de diclofenaco potássico, solubilizar com 0,5 mL de ácido acético glacial e 15 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e agitar por mais um minuto. Filtrar e recolher o filtrado com 15 mL de água. Filtrar o sólido formado sob pressão reduzida, lavar com quatro porções de 5 mL de água e secar a 105 °C por duas a três horas. Pesar, com exatidão, 50 mg de diclofenaco potássico SQR, solubilizar em 5 mL de álcool metílico, 0,5 mL de ácido acético glacial, 15 mL de água e agitar. Filtrar o sólido formado sob pressão reduzida, lavar com quatro porções de 5 mL de água e secar a 105 °C por duas a três horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observadas no espectro de diclofenaco potássico SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos em 218 e 275 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico transferir para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 7 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8 ± 0,05, 900 mL

Aparelhagem: pás, 40 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH $6,8 \pm 0,05$, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 276 nm **(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}C_{12}KNO_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de diclofenaco potássico SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada em tampão fosfato pH $6,8 \pm 0,05$.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{10}C_{12}KNO_2$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Diluyente: mistura de água e álcool metílico (30:70).

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico, transferir para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de *Diluyente*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter uma solução a 1 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): transferir 2 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o *Diluyente*, de modo a obter uma solução a 2 µg/mL. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Nenhum pico secundário obtido com a *Solução (1)* deve apresentar área superior à área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,2%). A soma de todas as áreas, de todos os picos, exceto o pico principal, no cromatograma da *Solução (1)* não deve ser superior a 2,5 vezes a área sob o pico principal, obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,5%). No cromatograma da *Solução (1)*, desprezar qualquer pico cuja área seja menor que 0,25 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico, transferir para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para um balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar, a fim de obter uma solução a 50 µg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm, utilizando

hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir:

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 25 mg de diclofenaco potássico e transferir para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Diluente*. Deixar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o *Diluente*, de modo a obter uma solução a 40 µg/mL. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

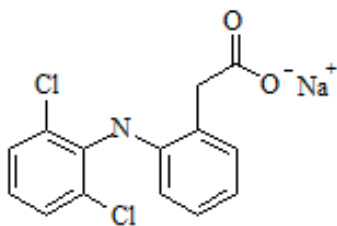
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DICLOFENACO SÓDICO

Diclofenacum natricum



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$; 318,13
diclofenaco sódico; 02930
2-[2-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de sódio
[15307-79-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca. Higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em álcool etílico e moderadamente solúvel em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de diclofenaco sódico SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar 10 mg da amostra e solubilizar em 10 mL de álcool etílico R. A 1 mL da solução obtida transferir 0,2 mL de uma solução previamente preparada contendo quantidades iguais de ferricianeto de potássio 0,6% e cloreto férrico 0,9%. Manter em repouso e protegido da luz por cinco minutos. Adicionar 3 mL de uma solução de ácido clorídrico 1,0% e manter em repouso e protegido da luz por mais 15 minutos. Surge cor azul e formação de precipitado.

C. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* a 5% (p/v) satisfaz às reações de íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Preparar solução da amostra a 5% (p/v) em álcool metílico. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e a absorvidade (5.2.14) em 440 nm é, no máximo, 0,05.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (5 µm); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 2,5: homogeneizar volumes iguais de ácido fosfórico 0,01 M e fosfato de sódio monobásico 0,01 M. Se necessário ajustar o pH para $2,5 \pm 0,2$ com componente apropriado.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e tampão fosfato pH 2,5 (70:30), filtrada e desgaseificada.

Solução diluente: mistura de álcool metílico e água (70:30).

Solução padrão: preparar, com exatidão, solução a 0,75 mg/mL de diclofenaco impureza A SQR em álcool metílico. Diluir quantidade adequada dessa solução em *Solução diluente* de modo a obter solução a 1,5 µg/mL.

Solução resolução: preparar, com exatidão, uma solução em *Solução diluente* contendo 20 µg de dietiltalato, 7,5 µg diclofenaco impureza A SQR e 0,75 mg de diclofenaco SQR por mL.

Solução amostra: preparar, com exatidão, solução a 0,75 mg/mL de diclofenaco sódico em *Solução diluente*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar todos os cromatogramas por um período correspondente a 2,5 vezes o tempo de retenção de diclofenaco SQR. Calcular a porcentagem de diclofenaco impureza A SQR em relação à diclofenaco sódico, por meio da seguinte fórmula:

$$10(C/W)(r_u/r_s)$$

em que C é a concentração em µg/mL de diclofenaco impureza A SQR na *Solução padrão*; W é a quantidade em mg de diclofenaco sódico na *Solução amostra*; e r_u e r_s são as respostas obtidas para os picos de diclofenaco impureza A SQR na *Solução amostra* e na *Solução padrão*, respectivamente. A porcentagem encontrada é, no máximo, 0,2%. Calcular a porcentagem para qualquer outra impureza presente por meio da seguinte fórmula:

$$10(C/W)(r_i/r_s)$$

Em que r_i é a resposta obtida para a impureza na *Solução amostra* e os demais termos são os mesmos descritos anteriormente. A porcentagem encontrada é, no máximo, 0,2%. O somatório de todas as porcentagens obtidas é, no máximo, 0,5%.

pH (5.2.19). 7,0 a 8,5. Determinar em solução a 1,0% (p/v).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar a 105 °C por três horas. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra previamente dessecada e solubilizar em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M e determinar o ponto final

potenciometricamente. Fazer prova em branco e correções, se necessário. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 31,81 mg de diclofenaco sódico.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

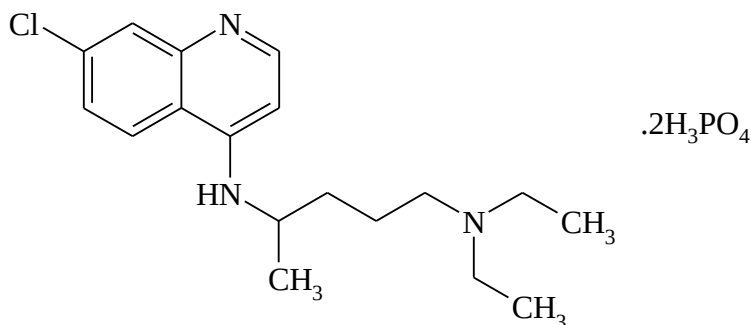
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

DIFOSFATO DE CLOROQUINA

Cloroquini diphosphas



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$; 515,87

difosfato de cloroquina; 02489

Bis(diidrogenofosfato) de N^4 -(7-cloro-4-quinolinil)- N^1 , N^1 -dietil-1,4-pentanodiamina
[50-63-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração branca ou quase branca, higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico e álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 193 °C a 195 °C para um dos polimorfos e 215 °C a 218 °C para o outro polimorfo.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **D.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.** e **D.**

A. Pesar 0,1 g da amostra, transferir para funil de separação com 10 mL de água. Transferir 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de cloreto de metileno. Combinar os extratos orgânicos, lavar com água, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar até secar. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, dissolvido em 2 mL de cloreto de metileno, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de cloroquina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de difosfato de cloroquina SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15.

C. Pesar 25 mg da amostra, solubilizar em 20 mL de água, acrescentar 8 mL de ácido pícrico a 1% (p/v). Forma-se precipitado amarelo. Lavar o precipitado, sucessivamente, com água, álcool etílico e cloreto de metileno. Deixar secar. O resíduo funde entre 206 °C e 209 °C.

D. Pesar 0,1 g da amostra, solubilizar em 10 mL de água, acrescentar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de cloreto de metileno. A camada aquosa, acidificada com ácido nítrico, satisfaz à reação 2 do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,8 a 4,3. Determinar em solução a 10,0% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 16 horas. No máximo 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra e solubilizar em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,794 mg de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de água e solubilizar. Completar o volume com ácido clorídrico a 0,1% (p/v). Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico a 0,1% (p/v), até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 343 nm, utilizando ácido clorídrico a 0,1% (p/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina transferir para funil de separação e solubilizar em 10 mL de água. Transferir 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio. Combinar os extratos orgânicos, lavar com água, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar até secar. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, dissolvido em 2 mL de clorofórmio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de cloroquina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 70 mL de água, deixar em banho de ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente (usar essa solução, também, nos testes C. e D. de Identificação). Filtrar. Diluir, sucessivamente, com água até concentração de 0,001% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução resultante há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de difosfato de cloroquina SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15.

C. Acrescentar 5 mL de ácido pícrico SR1 a 20 mL da primeira solução obtida no teste B. de Identificação. Forma-se precipitado amarelo. Filtrar e lavar o precipitado com água até que a última água de lavagem seja incolor. Secar sobre sílica-gel. O resíduo obtido funde entre 205 °C e 210 °C.

D. A solução obtida no teste B. de Identificação satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 343 nm (5.2.14), utilizando o mesmo

solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de difosfato de cloroquina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,5 g de difosfato de cloroquina e solubilizar com 20 mL de hidróxido de sódio *M*. Transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL e extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar em banho-maria até o volume de 10 mL. Acrescentar 40 mL de anidrido acético e titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 25,794 mg de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,8 g de difosfato de cloroquina, transferir para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 100 mL de água. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Filtrar, descartando os primeiros 50 mL do filtrado. Transferir 50 mL do filtrado para funil de separação e acrescentar 5 mL de hidróxido de amônio 6 *M*. Agitar e extrair com cinco porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e lavar com 10 mL de água. Lavar a fase aquosa com 10 mL de clorofórmio. Evaporar os extratos clorofórmicos combinados em banho-maria até o volume de 10 mL. Adicionar 50 mL de ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e continuar a evaporar até que o odor do clorofórmio não seja mais perceptível. Transferir a solução resultante para balão volumétrico de 200 mL, lavando as paredes do frasco com ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico a 0,1% (v/v), até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando ácido clorídrico a 0,1% (v/v) como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 343 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

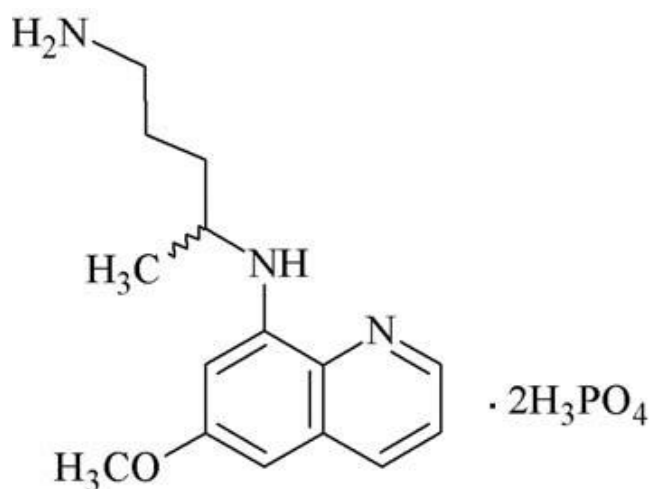
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura controlada.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA
Primaquini diphosphas



$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$; 455,34

difosfato de primaquina; 07367

Fosfato de N4-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina (2:1)

[63-45-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração alaranjada.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

Características físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 197 °C a 198 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O resíduo obtido por ignição da amostra satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1), porém o precipitado obtido com a adição de nitrato de prata SR é branco e o obtido com a adição de molibdato de amônio SR é amarelo.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,5 a 3,5. Determinar em solução aquosa a 1,0% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 261 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 3 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de *n*-hexano, clorofórmio, álcool metílico e solução concentrada de amônia (45:45:10:0,1).

Solução (1): pesar, com exatidão, 50 mg de difosfato de primaquina SQR, transferir para balão volumétrico de 5 mL em água e completar o volume com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, transferir 0,2 mL de solução concentrada de amônia e homogeneizar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (2): pesar, com exatidão, 50 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 5 mL em água e completar o volume com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, transferir 0,2 mL de solução concentrada de amônia e homogeneizar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (3): diluir 3 mL da *Solução (2)* para 100 mL com a *Fase móvel*.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com a *Fase móvel*. Diluir 1 mL da solução resultante para 50 mL com a *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a do pico do solvente, não é maior que a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (3)* (3%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta, antes do pico principal, um pico com área de aproximadamente 6% do pico da primaquina; a resolução entre os dois picos é de, no mínimo, 2,0 e, no cromatograma obtido com a *Solução (4)*, a relação sinal/ruído é superior a 5.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, 0,2 g da amostra e solubilizar em 40 mL de ácido acético glacial, aquecendo moderadamente. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,767 mg de C₁₅H₂₁N₃O.2H₃PO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em frascos âmbar, hermeticamente fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó contendo o equivalente a 60 mg de primaquina e transferir para funil de separação. Adicionar 10 mL de água, 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio, agitando por 10 minutos. Filtrar em filtro contendo sulfato de sódio anidro, evaporar até a secura e solubilizar o resíduo em 2 mL de clorofórmio. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da solução obtida há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó contendo o equivalente a 25 mg de difosfato de primaquina, solubilizar em 10 mL de água e filtrar. O filtrado, após neutralização com 2 mL de ácido nítrico 2 M, satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com grupos octadecilsilano quimicamente ligados a sílica porosa ou partículas de cerâmica (3 mm a 10 mm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/ minuto.

Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio: pesar 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio e solubilizar utilizando 1 mL de ácido acético glacial a 400 mL de água. Homogeneizar.

Fase móvel: mistura filtrada e desgaseificada de álcool metílico e *Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio* (60:40).

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com meio de dissolução, até concentração adequada.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de difosfato de primaquina SQR e diluir em ácido clorídrico 0,1 M para obter solução a 0,003% (p/v).

Procedimento: injetar, separadamente, 20 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo 4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão quantidade do pó equivalente a 0,15 g de difosfato de primaquina e solubilizar em 20 mL de água. Transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL. Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com quatro porções de clorofórmio de 25 mL cada. Combinar os extratos clorofórmicos e evaporar até volume de aproximadamente 10 mL. Adicionar 40 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,768 mg de $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

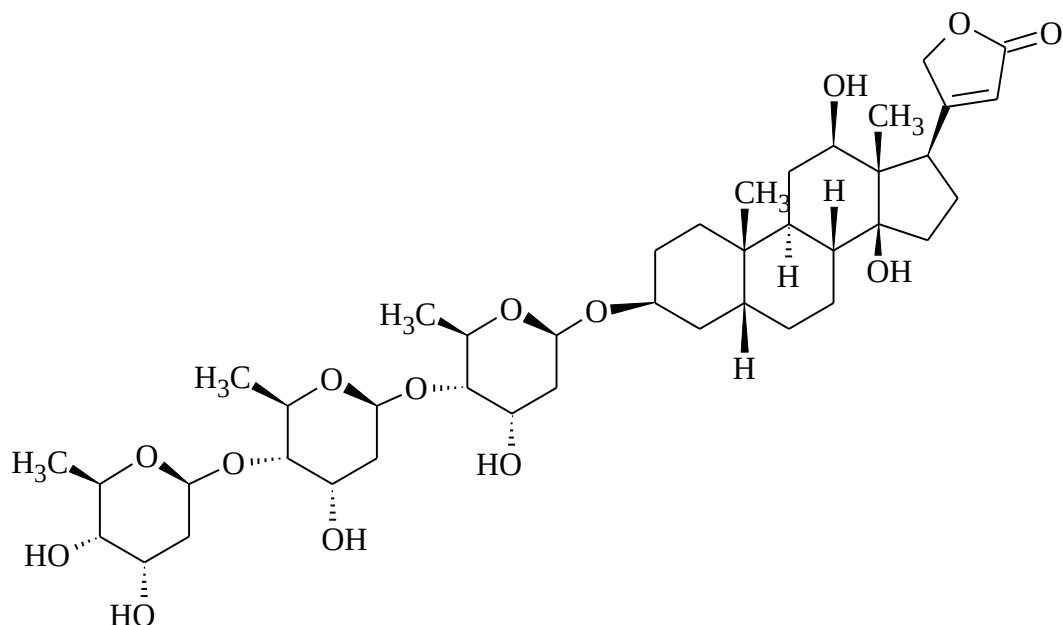
Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIGOXINA

Digoxinum



$C_{41}H_{64}O_{14}$; 780,94

digoxina; 03010

(3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O-2,6-Didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-diidroxicard-20(22)-enolídeo [20830-75-5]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{41}H_{64}O_{14}$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou cristais de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em mistura de álcool etílico e água e em piridina.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +10,0 a +13,0, em relação à substância dessecada. Determinar na solução a 2,0% (p/v) em piridina anidra.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os ensaios **B.**, **D.** e **E.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os ensaios **C.**, **D.** e **E.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada em estufa sob pressão reduzida a 105 °C por uma hora, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de

absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de digoxina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. 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, com exatidão, 0,5 mg de amostra e solubilizar em 0,2 mL de álcool etílico a 60% (v/v). Adicionar 0,1 mL de ácido 3,5-dinitrobenzóico a 2% (p/v) em álcool etílico e 0,1 mL de hidróxido de sódio SR. Desenvolve-se coloração violeta.

E. Pesar, com exatidão, 0,5 mg da amostra, solubilizar em 1 mL de ácido acético glacial, aquecer suavemente, esperar esfriar e transferir 0,05 mL de cloreto férrico SR. Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico, evitando homogeneizar as duas fases. Desenvolve-se anel marrom na interface, que deve mudar para verde. Logo após, a fase superior deve mudar para azul.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 0,5% (p/v) em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:1) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel de fase reversa, quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, como suporte, e mistura de álcool metílico 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 álcool metílico (2:1).

Solução (2): solução a 10 mg/mL de digoxina SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (2:1).

Solução (3): solução a 0,3 mg/mL de gitoxina SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (2:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido tricloroacético-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 (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa sob pressão reduzida a 105 °C por uma hora. No máximo 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar na amostra submetida ao teste de *Perda por dessecação*. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 40 mg da amostra e solubilizar em álcool etílico. Aquecer se necessário e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em álcool etílico até concentração de 0,004% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. A 5 mL de cada solução diluída, transferir 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 álcool etílico e 3 mL de picrato de sódio alcalino SR para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{41}H_{64}O_{14}$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 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 acetonitrila (70:30).

Solução amostra: pesar, com exatidão, 20 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 35 mL de mistura de álcool etílico e água (1:1) e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar. Diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de digoxina SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 35 mL de mistura de álcool etílico e água (1:1) e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar. Diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

A eficiência da coluna deve ser, no mínimo, 4800 pratos teóricos/metro. O fator de cauda do pico de digoxina deve ser, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados deve ser, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{41}H_{64}O_{14}$ na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Glicosídeo cardiotônico.

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. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,5 mg de digoxina, transferir para um tubo de centrifuga com o auxílio de 2 mL de mistura de clorofórmio e álcool metílico (2:1). Agitar por 10 minutos e centrifugar. Decantar e usar o sobrenadante límpido.

Solução (2): solução de digoxina SQR a 0,25 mg/mL em mistura de clorofórmio e álcool metílico (2:1).

Desenvolver o cromatograma. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 10 mL contendo 7 mL de mistura de álcool etílico e água (1:1) e aguardar a desintegração total do comprimido. Deixar em banho de ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar *Solução padrão* na mesma concentração da *Solução amostra*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M; 500 mL

Aparelhagem: cestas, 120 rpm

Tempo: 60 minutos

Solução padrão: pesar, com exatidão, 25 mg de digoxina SQR, transferir para balão volumétrico de 500 mL e solubilizar com pequena quantidade de álcool etílico. Completar o volume com álcool etílico a 80% (v/v) e homogeneizar. Transferir uma alíquota de 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool etílico a 80% (v/v). Transferir alíquotas dessa solução para balão volumétrico de 50 mL para preparar curva padrão equivalente a 20%, 40%,

60%, 80% e 100% da quantidade declarada de digoxina em 500 mL e completar o volume com o *Meio de dissolução*.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar em filtro de porosidade inferior a 0,8 mm e descartar os primeiros 10 mL. Transferir, para frascos individuais com tampa, em duplicata, 1 mL da solução amostra, 1 mL da solução da curva padrão e 1 mL do *Meio de dissolução* para o preparo do branco e adicionar, rapidamente, os seguintes reagentes: 1 mL de solução de ácido ascórbico a 0,2% (p/v) em álcool metílico, 5 mL de ácido clorídrico e 1 mL de peróxido de hidrogênio metanólico. Agitar após a adição de cada reagente. Fechar os frascos e após duas 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: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{41}H_{64}O_{14}$ se dissolvem em 60 minutos. Se existir a necessidade de realização do estágio E_2 (5.1.5) o critério de aceitação da média de 12 unidades é igual ou maior do que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q - 5%.

Atenção. As cubas de dissolução devem ser lavadas, sucessivamente, antes do teste, com ácido clorídrico, água e álcool etílico e cuidadosamente secas. Estas precauções são tomadas para prevenir contaminações por partículas metálicas provenientes de materiais de limpeza.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, 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 uma hora e filtrar. Transferir 4 mL do filtrado e 1 mL de dimetilsulfóxido para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com reagente de xantidrol, homogeneizar e deixar em repouso, ao abrigo da luz, por quatro horas. Preparar solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Preparar o branco utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 545 nm, utilizando o branco para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{41}H_{64}O_{14}$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. 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 acetonitrila (70:30).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 1 mg de digoxina, transferir para balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 15 mL da mistura de álcool etílico e água (1:1) e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 20 mg de digoxina padrão e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 35 mL de mistura de álcool etílico e água (1:1) e deixar em banho de ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente 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 4800 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 da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{41}H_{64}O_{14}$ nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIGOXINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 105% da quantidade declarada de $C_{41}H_{64}O_{14}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de sílica-gel de fase reversa, quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, com 0,25 mm de espessura, como suporte, e mistura de álcool metílico 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): transferir volume da solução oral equivalente a 0,5 mg de digoxina e 5 mL de água para funil de separação. Extrair com três porções de 10 mL de clorofórmio. Combinar os extratos orgânicos e evaporar até a secura em banho-maria com o auxílio de corrente de ar para a secagem. No caso de traços de água ou propilenoglicol remanescentes, secar sob pressão reduzida a 100 °C por 30 minutos. Solubilizar o resíduo em 2 mL de mistura de clorofórmio e álcool metílico (2:1).

Solução (2): pesar, com exatidão, quantidade de digoxina SQR em mistura de álcool metílico e água (7:3) e diluir com o mesmo solvente para obter solução a 0,25 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 15 cm. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido tricloroacético-cloramina-T SR recém preparada. Aquecer em estufa a 110 °C por 10 minutos e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 218 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 de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e álcool isopropílico (70:27,5:2,5).

Solução amostra: transferir com exatidão volume da solução oral, equivalente a 0,5 g de digoxina, para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com álcool etílico a 42% (p/p) e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, quantidade de digoxina SQR e solubilizar em álcool etílico a 42% (p/p) para obter uma solução a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2,0%.

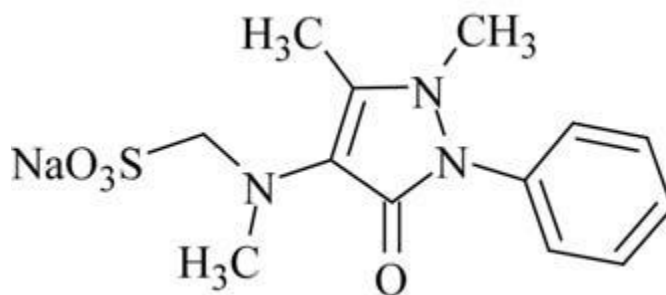
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular a quantidade de $C_{41}H_{64}O_{14}$ na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIPIRONA MONOIDRATADA*Dipyronum monohydricum*C₁₃H₁₆N₃NaO₄S.H₂O; 351,35

dipirona monoidratada; 09564

Sal de sódio do ácido 1-[(2,3-di-hidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilamino] metanossulfônico hidratado (1:1:1)

[5907-38-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C₁₃H₁₆N₃NaO₄S em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, quase branco.

Solubilidade. Solúvel em água e álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dipirona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A solução aquosa a 5% da amostra satisfaz às reações do íon sódio **(5.3.1.1)**.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Pesar 2,5 g da amostra e solubilizar em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A preparação apresenta-se límpida **(5.2.25)**. Imediatamente após a preparação, comparar 5 mL da solução da amostra com 5 mL da *Solução padrão de cor*, descrita a seguir. A cor não é mais intensa que a da solução padrão de cor **(5.2.12)**.

Solução padrão de cor: homogeneizar 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): pesar 4,51 g de cloreto férrico, solubilizar em 3,2 mL de ácido clorídrico *M* e completar o volume com água para 100 mL.

Solução (2): pesar 6,5 g de cloreto cobaltoso solubilizar em 3 mL de ácido clorídrico 6 *M* e completar o volume com água para 100 mL.

Solução (3): pesar 6,242 g de sulfato cúprico pentaidratado solubilizar em 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 preparação obtida em *Aspecto da preparação*. A cor da preparação não sofre alteração. A viragem do indicador para rosa consome no máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 M em relação ao branco.

Impurezas solúveis em clorofórmio. Pesar 1 g de amostra, adicionar 10 mL de clorofórmio, deixar em repouso durante 30 minutos. Filtrar e lavar duas vezes com 5 mL de clorofórmio. Evaporar em banho-maria e secar a 105 °C até peso constante. No máximo 0,5%.

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). No máximo 0,1% (1000 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,25 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No mínimo 4,9% e no máximo 5,3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, 0,35 g da amostra e solubilizar em 50 mL de água. Adicionar 3 mL de ácido acético 6% (v/v) e titular com iodo 0,05 M SV em temperatura abaixo de 20 °C, utilizando amido SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. 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 $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

DIPIRONA MONOIDRATADA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de dipirona monoidratada e adicionar algumas gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. Desenvolve-se uma coloração azul, que desaparecerá rapidamente passando a vermelha intensa (reação fortemente exotérmica).

B. Misturar 0,5 g do pó dos comprimidos com algumas gotas de persulfato de potássio a 10% (p/v). Desenvolve coloração amarelo intensa após cinco minutos de reação.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de dose unitária (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 258 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$, dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de dipirona SQR em concentração conhecida, preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,35 g de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ e transferir, quantitativamente, para erlenmeyer. Adicionar 25 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e agitar até dispersão homogênea. Titular com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 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 MONOIDRATADA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 2 mL da solução oral, transferir 2 mL de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelho intenso.

B. A 2 mL da solução oral, transferir 2 mL de persulfato de potássio 10% (p/v). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,5 a 7,0.

Teste de gotejamento (5.1.8). Dipirona solução oral acondicionada em recipientes com dispositivo dosador integrado cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

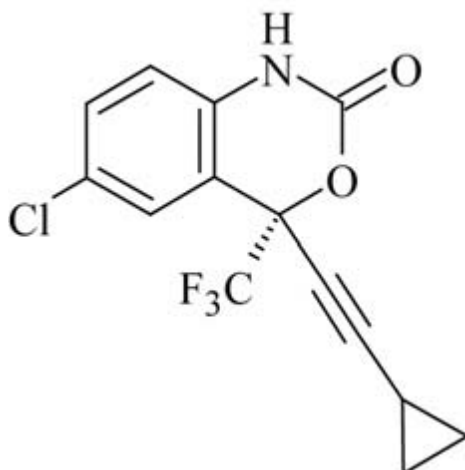
Transferir volume da solução oral correspondente a 5 g de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ para balão volumétrico de 200 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução, 50 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial para erlenmeyer, e homogeneizar. Titular com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

EFAVIRENZ
Efavirenzum

C₁₄H₉ClF₃NO₂; 315,67

efavirenz; 03308

(4S)-6-Cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-1,4-di-hidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona
[154598-52-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₄H₉ClF₃NO₂ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 136 °C a 141 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -86 a -98, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,3% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de efavirenz SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução a 0,001% (p/v) em álcool metílico, há máximos em 206 nm, 247 nm e 293 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de efavirenz SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo ciano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Nota: o ácido trifluoracético deve ser utilizado preferencialmente até seis meses após a abertura do frasco.

Eluente (A): mistura de água, álcool metílico e ácido trifluoracético (90:10:0,05).

Eluente (B): mistura de água, álcool metílico e ácido trifluoracético (10:90:0,05).

Fase móvel: utilizar o gradiente de eluição descrito a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 16	60 → 50	40 → 50	gradiente linear
16 – 23	50 → 35	50 → 65	gradiente linear
23 – 28	35 → 30	65 → 70	gradiente linear
28 – 29	30 → 20	70 → 80	gradiente linear
29 – 31	20	80	isocrática
31 – 32	20 → 60	80 → 40	gradiente linear

Equilibrar a coluna nas condições iniciais por 30 minutos. Proceder corrida em branco utilizando o gradiente descrito antes de injetar a *Solução (1)*, a *Solução (2)* e a *Solução (3)*. Ao final de cada corrida, reequilibrar a coluna por, pelo menos, oito minutos antes de iniciar nova corrida.

Diluyente: mistura de água e acetonitrila (1:1).

Solução (1): solução a 500 µg/mL da amostra em *Diluyente*.

Solução (2): solução a 500 µg/mL de efavirenz SQR em *Diluyente*.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* com *Diluyente* de modo a obter solução de efavirenz SQR a 1,25 µg/mL.

Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (2)*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 30 000 pratos teóricos/metro. Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (3)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 5,0%. Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,93 para (4S)-6-cloro-4-[(1-E)-ciclopropiletetil]-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (impureza *trans*-alqueno), se presente, e 1,0 para efavirenz. A resolução entre os picos é, no mínimo, 1,7.

Procedimento: injetar, separadamente, 35 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de impureza *trans*-alqueno, se presente, na amostra, segundo a expressão:

$$1,1 \times 100 \times (C_{S3} \cdot A_t / C_{S1} \cdot A_e)$$

em que

1,1 = fator de quantificação para impureza *trans*-alqueno;

C_{S1} = concentração da amostra, em mg/mL, na *Solução (1)*;

C_{S3} = concentração do efavirenz SQR, em mg/mL, na *Solução (3)*;

A_t = área sob o pico correspondente à impureza *trans*-alqueno no cromatograma obtido com a *Solução (1)*;

A_e = área sob o pico correspondente ao efavirenz no cromatograma obtido com a *Solução (3)*.

No máximo 0,15% de impureza *trans*-alqueno. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto os correspondentes ao efavirenz e à impureza *trans*-alqueno, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,5% de outras impurezas). Não considerar os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo 1,0%.

Água (5.2.20). No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, 50 mg de amostra e solubilizar em álcool metílico. Completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções amostra e padrão resultantes, em 247 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 252 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila, água e ácido ortofosfórico (70:30:0,1).

Diluyente: utilizar a *Fase móvel*.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 40 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo uma solução a 20 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, 40 mg de efavirenz SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo uma solução a 20 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₄H₉ClF₃NO₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

EFAVIRENZ COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade de pó equivalente a 0,3 g de efavirenz e homogeneizar com 10 mL de éter etílico por um minuto. Filtrar em funil de vidro sinterizado, aplicando vácuo, se necessário. Lavar com duas porções de 5 mL de éter etílico e combinar os extratos etéreos em béquer de 50 mL. Evaporar sob corrente de ar à temperatura ambiente. Dessecar o resíduo em estufa a 60 °C por 30 minutos e resfriar à temperatura ambiente. Adicionar 3 mL de heptano, aquecer em banho-maria a 70 °C e solubilizar o resíduo com auxílio de espátula. Cobrir a boca do béquer com vidro de relógio, resfriar em banho de gelo a -10 °C por cinco minutos e deixar em repouso à temperatura ambiente por 25 minutos. Filtrar sob vácuo, lavar o resíduo com três porções de 2 mL de heptano e dividir finamente o resíduo com auxílio de espátula, mantendo vácuo por 10 minutos. Dessecar em estufa a 80 °C, sob pressão reduzida, por seis horas. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Efavirenz*.

B. O resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* funde em torno de 138 °C.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,1 g de efavirenz e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom por cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros mililitros do filtrado, e diluir com álcool metílico até concentração de 0,002% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, há máximos em 206 nm, 247 nm e 293 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de efavirenz SQR.

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo 60 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com meio de dissolução até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 247 nm (**5.2.14**), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de efavirenz SQR na concentração de 0,0012% (p/v) com *Meio de dissolução*.

Tolerância: no mínimo 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIO DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Efavirenz*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 0,25 g de efavirenz e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Diluyente*, deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e deixar em repouso por 15 minutos. Filtrar, se necessário, e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 250 µg/mL. No máximo 0,15% de impureza *trans*-alqueno e 1,0% de outras impurezas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade do pó equivalente a 0,15 g de efavirenz e transferir para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de álcool etílico absoluto. Deixar em banho de ultrassom por cinco minutos. Filtrar, se necessário, e diluir até concentração de 0,0075% (p/v) utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes a 293 nm utilizando álcool etílico absoluto para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Efavirenz*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir:

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a 40 mg de efavirenz, transferir para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de *Diluyente* e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo solução a 20 µg/mL.

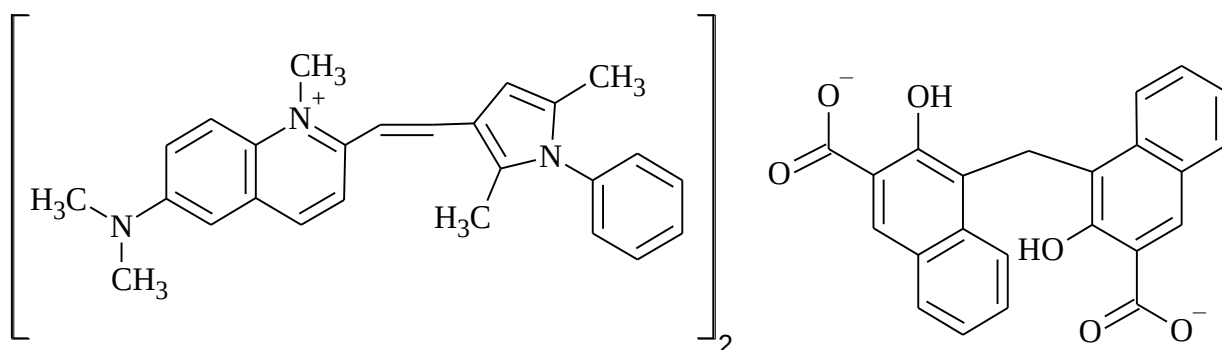
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

EMBONATO DE PIRVÍNIO*Pyrvinii embonas* $(C_{26}H_{28}N_3)_2.C_{23}H_{14}O_6$; 1151,39

embonato de pirvínio; 03346

4,4'-Metilenobis[3-hidroxi-2-naftalenocarboxilato] de 6-(dimetilamino)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)etenil]-1-metil-quinolínio (1:2)

[3546-41-6]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 104,0% de $(C_{26}H_{28}N_3)_2.C_{23}H_{14}O_6$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de coloração alaranjada-clara ou vermelha-alaranjada a quase negra.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em álcool metílico. Facilmente solúvel em ácido acético glacial.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de embonato de pirvínio SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 800 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos de absorvância em torno de 358 nm e 505 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos está compreendida entre 1,93 e 2,07.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20). Determinar em 0,2 g da amostra, empregando mistura de 10 mL de álcool metílico e 10 mL de clorofórmio como solvente. No máximo 6,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Nota: utilizar frascos de baixo actinismo para as soluções, bem como protegê-las de exposição à luz forte. Fazer o doseamento sem interrupções prolongadas.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra e solubilizar em 125 mL de ácido acético glacial. Completar o volume para 250 mL com álcool metílico e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias da solução padrão e da solução amostra em 505 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

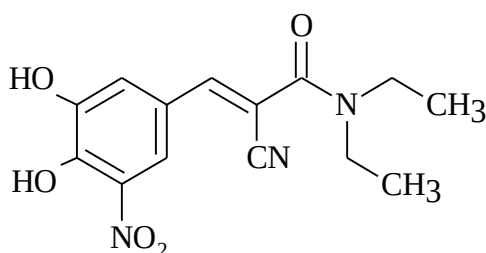
Em recipientes herméticos e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico (oxiurose).

ENTACAPONA***Entacaponum***

C₁₄H₁₅N₃O₅; 305,29

entacapona; 03415

(2E) -2-ciano-3-(3,4-di-hidroxi-5-nitrofenil)-N, N-dietilprop-2-enamida

[130929-57-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₄H₁₅N₃O₅, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó de coloração amarela-esverdeada ou amarela. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste C. O teste de identificação C. pode ser omitido se for realizado o teste B.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de entacapona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 500 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há máximos e mínimos 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

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* obtida no método B. de *Doseamento*.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente é, no máximo, 0,2% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,15% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,05 vezes a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em mistura de dimetilformamida e álcool metílico (25:75 v/v). Preparar a solução de referência, utilizando 2 mL de solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb) em mistura de dimetilformamida e álcool metílico (25:75 v/v). Após a filtração, lavar o filtro com pelo menos 20 mL de álcool metílico. Proceder conforme descrito em *Método II*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg da amostra e dissolver em acetonitrila. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 305 nm, utilizando acetonitrila para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{14}H_{15}N_3O_5$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 305 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água pH 3,0, previamente ajustado com ácido fosfórico 10% (v/v), e acetonitrila (65:35).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico, de modo a obter solução a 20 µg/mL de entacaponaa..

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de entacaponaa SQR em álcool metílico de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar, obtendo solução a 20 µg/mL..

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna para o pico da entacapona é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₄H₁₅N₃O₅ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor da catecol-*o*-metiltransferase (COMT).

ENTACAPONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{15}N_3O_5$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se for realizado o teste B. O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste A.

A. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da *Solução padrão*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de isobutanol, álcool metílico, água e ácido fórmico anidro (667:95:95:143), 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. Levar a banho de ultrassom, durante 15 minutos, quantidade do pó equivalente a 10 mg de entacapona com 10 mL de álcool metílico e filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de entacapona SQR em álcool metílico.

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. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão acetato pH 5,3, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 11 mg de entacapona SQR para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom durante 30 minutos e completar o volume com solução tampão acetato pH 5,3. Diluir com álcool metílico de modo a obter solução a 44 µg/mL de entacapona.

Solução amostra: após realização do teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em álcool metílico, de modo a obter solução a 44 µg/mL de entacapona.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar a *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{15}N_3O_5$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{14}H_{15}N_3O_5$ se dissolvem em 30 minutos.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): Utilizar a *Solução amostra* obtida no método **B.** de *Doseamento*.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos, à exceção dos provenientes do solvente. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto as sob o pico do solvente e sob os componentes do placebo, são, no máximo, 0,2% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,1% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,03 vezes a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente, com o mesmo procedimento da solução amostra do produto.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de entacapona para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de acetonitrila. Deixar em banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 15 minutos e agitar mecanicamente por outros 15 minutos. Completar o volume com acetonitrila, 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 as absorvâncias das soluções resultantes em 305 nm, utilizando acetonitrila para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{15}N_3O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 305 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água pH 3,0, previamente ajustado com ácido fosfórico 10% (v/v), e acetonitrila (65:35).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de entacapona para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de álcool metílico. Deixar

em banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico de modo a obter solução a 20 µg/mL de entacapona.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de entacapona SQR em álcool metílico de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 20 µg/mL.

A eficiência da coluna para o pico da entacapona é, no mínimo, 10 000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

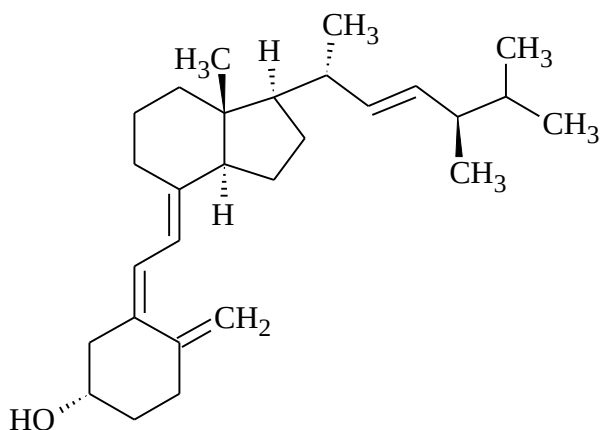
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₄H₁₅N₃O₅ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ERGOCALCIFEROL*Ergocalciferolum*C₂₈H₄₄O; 396,65

ergocalciferol; 03477

(1S,3Z)-4-Metileno-3-[(2E)-2-[(1R,3aS,7aR)-octaidro-7a-metil-1-[(1R,2E,4R)-1,4,5-trimetil-2-hexen-1-il]-4H-inden-4-ilideno]etilideno]cicloexanol
[50-14-6]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₂₈H₄₄O.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco a branco-amarelado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico e em óleos graxos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 115 °C a 119 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +103 a +106. Determinar em solução a 1,5% (p/v) em álcool etílico. Fazer a leitura em até 30 minutos após a solução ter sido preparada.

IDENTIFICAÇÃO

Nota: proceder às análises ao abrigo da luz direta e empregar vidraria âmbar.

Os testes de identificação **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ergocalciferol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 265 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de ergocalciferol SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de cicloexano e éter etílico (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir. Realizar a análise ao abrigo da luz.

Solução (1): preparar uma solução de esqualano (1:100) em clorofórmio, contendo 50 mg da amostra por mL.

Solução (2): preparar uma solução de esqualano (1:100) em clorofórmio, contendo 50 mg de ergocalciferol SQR por mL.

Solução (3): preparar uma solução de esqualano (1:100) em clorofórmio, contendo 100 µg de ergosterol por mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de cloreto de acetila a 2% em cloreto de antimônio SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*, podendo apresentar uma mancha violeta abaixo da mancha do ergocalciferol. A coloração da mancha violeta é menos intensa que aquela do cromatograma obtido com a solução de ergosterol.

D. Dissolver 5 mg da amostra em 5 mL de clorofórmio e adicionar 0,3 mL de anidrido acético e 0,1 mL de ácido sulfúrico. Agitar vigorosamente. Desenvolve-se coloração vermelho-brilhante que, rapidamente, passa a violeta, em seguida a azul e finalmente a verde.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias redutoras. Dissolver 0,1 g de amostra em álcool etílico e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Adicionar 0,5 mL de solução de azul de tetrazólio (1:200) em álcool etílico e 0,5 mL de hidróxido de tetrametilamônio a 10% (v/v) em álcool etílico. Deixar a mistura em repouso por cinco minutos e em seguida adicionar 1 mL de ácido acético glacial. Realizar ensaio em branco utilizando 10 mL de álcool etílico. Determinar a absorvância da solução em 525 nm. A absorvância é menor que aquela obtida com uma solução contendo 0,2 g de hidroquinona por mL de álcool etílico, preparada da mesma maneira.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: álcool *n*-amílico e hexano (3:997).

Solução amostra: transferir 10 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 10 mL de tolueno e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ergocalciferol SQR em 10 mL de tolueno e completar o volume com *Fase móvel* de modo a obter solução a 100 µg/mL.

Solução de resolução: dissolver 1 mg de colecalciferol em 5 mL de *Fase móvel*. Aquecer por 45 minutos em banho-maria a 90 °C, com refluxo, e deixar esfriar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para o pré-colecalciferol, 0,5 para o *trans*-colecalciferol e 1,0 para o colecalciferol. A resolução entre pré-colecalciferol e *trans*-colecalciferol é, no mínimo, 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos de colecalciferol é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e a *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₂₈H₄₄O na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

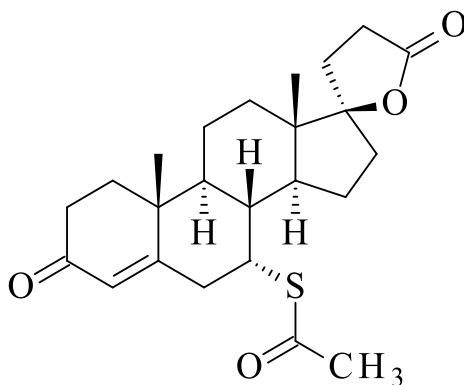
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

ESPIRONOLACTONA

Spironolactonum



$C_{24}H_{32}O_4S$; 416,57

espirolactona; 03561

γ -Lactona do ácido (7 α ,17 α)-7-(acetiltio)-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-21-carboxílico
[52-01-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{24}H_{32}O_4S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, bege claro a castanho-amarelado. Estável ao ar. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico absoluto, pouco solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): entre -33 e -37, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em clorofórmio.

Faixa de fusão (5.2.2): 198 °C a 207 °C, com decomposição. Ocasionalmente, pode apresentar fusão preliminar em cerca de 135 °C seguida por ressolidificação.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, em solução a 5% (p/v) em clorofórmio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de espirolactona SQR, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro da amostra não se apresente idêntico ao do padrão, dissolver, separadamente, a amostra e o padrão em álcool metílico, evaporar até secar e repetir o teste com os resíduos.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de espirolactona SQR. As absorvidades respectivas, calculadas no comprimento de onda de absorvância máxima em torno de 238 nm, não diferem mais que 3%.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e acetato de butila 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 álcool etílico e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 50 mL com álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido sulfúrico/álcool metílico SR, aquecer a placa a 105 °C por 10 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)* (1,0%).

Compostos mercapto. Agitar 2 g da amostra com 30 mL de água e filtrar. Em seguida, adicionar 3 mL de amido SI a 15 mL do filtrado, e titular com iodo 0,005 M SV. Fazer ensaio em branco para a correção necessária. É consumido, no máximo, 0,10 mL de iodo 0,005 M SV.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em álcool metílico. Completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com álcool metílico até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 238 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular o teor de C₂₄H₃₂O₄S na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (60:40).

Solução amostra: transferir aproximadamente 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e água (50:50). Homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e água (50:50), obtendo solução a 100 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de espironolactona SQR em mistura de acetonitrila e água (50:50), para obter solução a 500 µg/mL. Diluir, sucessivamente, em mistura de acetonitrila e água (50:50), para obter solução a 100 µg/mL.

Procedimento: Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₂₄H₃₂O₄S na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

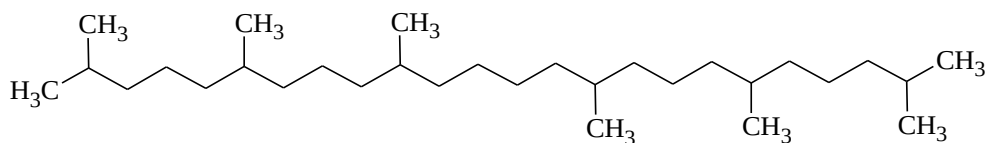
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

ESQUALANO
Squalanum

C₃₀H₆₂; 422,81

esqualano; 09701

2,6,10,15,19,23-Hexametiltetracosano

[111-01-3]

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido oleoso límpido e incolor.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico. Miscível com óleos.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,807 a 0,810.

Índice de refração (5.2.6): 1,4510 a 1,4525.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa entre placas de cloreto de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de esqualano SQR, preparado de maneira idêntica..

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). No máximo, 0,2.

Índice de saponificação (5.2.29.8). No máximo, 2,0.

Índice de iodo (5.2.29.10). No máximo, 4,0.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; a temperatura da coluna de 60 °C a 290 °C (60 °C mantida por 3 minutos, aumentada a 290 °C a 6 °C por minuto); temperatura do injetor de 280 °C e temperatura do detector de 300 °C; utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 2 mL/minuto.

Solução (1): preparar solução da amostra a 1,5% (p/v).

Solução (2): preparar solução de esqualano SQR a 1,5% (p/v).

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 3,0% da área total sob os picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

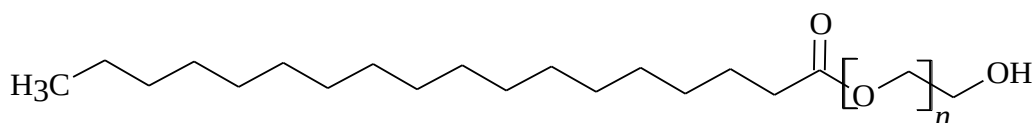
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e em temperatura entre 8 °C e 15 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Especificar no rótulo a origem (vegetal ou animal).

CATEGORIA

Adjuvante.

ESTEARATO DE MACROGOL*Macrogoli stearas* $C_{18}H_{36}O_2.(C_2H_4O)_n$; 05475 α -(1-Oxo-octadecil)- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodi-il)

[9004-99-3]

DESCRIÇÃO**Características físicas.** Sólido branco escamoso.**Solubilidade.** Moderadamente solúvel em água, solúvel em álcool etílico, em éter etílico e em acetona e insolúvel em óleos minerais e vegetais.**IDENTIFICAÇÃO**

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estearato de polioxila 40 SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA**Temperatura de congelamento (5.2.4).** No mínimo, 37,0 °C e, no máximo, 47,0 °C.**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo, 2,0.**Índice de saponificação (5.2.29.8).** Entre 25 e 35.**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** Entre 25 e 40.

Polietilenoglicóis livres. Pesar, com exatidão, 6 g de amostra e transferir para funil de separação de 500 mL, contendo 50 mL de acetato de etila. Dissolver completamente e adicionar 50 mL de solução de cloreto de sódio a 29% (p/v), agitar vigorosamente por dois minutos e deixar em repouso por 15 minutos. Se a separação for incompleta, inserir cuidadosamente o funil de separação em banho de vapor, em pequenos intervalos de tempo. Repetir esse procedimento quantas vezes forem necessárias para assegurar a completa separação de fases. Resfriar e separar a fase inferior, aquosa, para um segundo funil de separação de 500 mL, extrair a fase superior novamente com 50 mL de solução de cloreto de sódio a 29% (p/v), repetindo o procedimento descrito anteriormente. Ao segundo funil de separação contendo as fases aquosas adicionar 50 mL de acetato de etila, agitar vigorosamente por dois minutos e deixar em repouso por 15 minutos. Separar a fase inferior, aquosa, para um terceiro funil de separação de 500 mL, e extrair com duas porções de 50 mL de clorofórmio, agitando por dois minutos cada vez. Repetir o procedimento do banho de vapor para obter a completa separação de fases. Transferir as porções de clorofórmio para um béquer de 150 mL e evaporar no banho de vapor até aparente seca. Adicionar ao resíduo 15 mL de clorofórmio e filtrar, coletando o filtrado em um béquer de 150 mL. Lavar o filtro com pequenas porções de clorofórmio, coletando no mesmo béquer

de 150 mL que foi coletado o filtrado e evaporar até que não se perceba mais odor de clorofórmio ou de acetato de etila. Dessecar à temperatura de 60 °C em estufa, sob pressão reduzida, durante uma hora. Arrefecer em dessecador e pesar. A amostra contém no mínimo, 17,0% e, no máximo, 27,0% de polietilenoglicóis livres.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20). No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico, tensoativo.

ESTEARATO DE ZINCO*Zinci stearas*

(C₁₇H₃₅CO₂)₂Zn; 632,34
estearato de zinco; 10665
[557-05-1]

Contém, no mínimo, 10,0% e, no máximo, 12,0% de zinco.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, amorfo, leve, isento de partículas grumosas.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de solidificação (5.2.29.3): no mínimo, 54 °C. Determinar no resíduo obtido no preparo da *Solução (1)*, descrita em *Aspecto da preparação*.

IDENTIFICAÇÃO

Satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1). Determinar em 1 mL da *Solução (1)*, obtida em *Aspecto da preparação*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir. A *Solução (1)* não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F (5.2.12)*.

Solução (1): dissolver 5 g da amostra em 50 mL de éter etílico e 40 mL de ácido nítrico a 7,5% (v/v). Aquecer sob refluxo até completa dissolução e, em seguida, deixar esfriar. Separar a fase aquosa, agitar a fase etérea com 4 mL de água e repetir esse procedimento. Reunir as fases aquosas, lavar com 15 mL de éter etílico e completar o volume para 50 mL com água. Evaporar a fase etérea e levar o resíduo à secura em estufa a 105 °C..

Aspecto da preparação de ácidos graxos. Dissolver 0,5 g do resíduo obtido no preparo da *Solução (1)* em *Aspecto da preparação* em 10 mL de clorofórmio. A preparação não é mais corada que a solução a 12,5% (v/v) de *Solução base de cloreto férrico (5.2.12)* em 100 mL de HCl 1%.

Acidez e alcalinidade. Aquecer à ebulição por um minuto, exatamente, 1 g de amostra dissolvida em 5 mL de álcool etílico e 20 mL de água. Deixar esfriar e filtrar. No máximo, 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar 10 mL do filtrado, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. No máximo, 0,3 mL de ácido clorídrico 0,1 M é gasto para neutralizar 10 mL do filtrado, utilizando o mesmo indicador.

Índice de acidez (5.2.29.7). 195 a 210. Determinar em 0,2 g do resíduo obtido no preparo da *Solução (1)* em *Aspecto da preparação*.

Cádmio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno,

lâmpada de cátodo oco de cádmio e selecionar a linha de emissão em 228,8 nm. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Solução amostra: diluir 20 mL da *Solução (1)*, obtida em *Aspecto da preparação* em 50 mL de solução a 3,5% (v/v) de ácido nítrico em água..

Solução padrão: preparar as soluções de referência utilizando uma solução estoque de 1000 ppm de cádmio. As diluições devem ser feitas em ácido nítrico 3,5% (v/v).

Chumbo. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de chumbo e selecionar a linha de emissão em 283,3 nm. No máximo, 0,0025% (25 ppm).

Solução amostra: utilizar a *Solução (1)*, obtida em *Aspecto da preparação*.

Solução padrão: preparar as soluções de referência utilizando uma solução estoque de 1000 ppm de chumbo. As diluições devem ser feitas em ácido nítrico 3,5% (v/v).

Cloretos (5.3.2.1). Com alíquota de 14 mL da *Solução (1)*, obtida em *Aspecto da preparação*, proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*, utilizando 1 mL de ácido clorídrico 0,01 M para a *Preparação padrão*. No máximo, 0,025% (250 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Com alíquota de 2 mL da *Solução (1)*, obtida em *Aspecto da preparação*, proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 2,5 mL de ácido sulfúrico 0,005 M para a *Preparação padrão*. No máximo, 0,6% (6000 ppm)

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra após dessecar em estufa a temperatura entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo, 6,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Ferver essa solução por 10 minutos ou até ocorrer a formação de uma camada límpida de ácidos graxos, adicionando água, se necessário, para manter o volume original da solução. Resfriar e filtrar. Lavar cuidadosamente o filtro e o frasco com água até que a última lavagem não seja ácida ao papel de tornassol. Juntar as águas de lavagem ao filtrado. Proceder conforme *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Zinco*. Cada mL de EDTA dissódico 0,05 M SV equivale a 3,268 mg de Zn.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

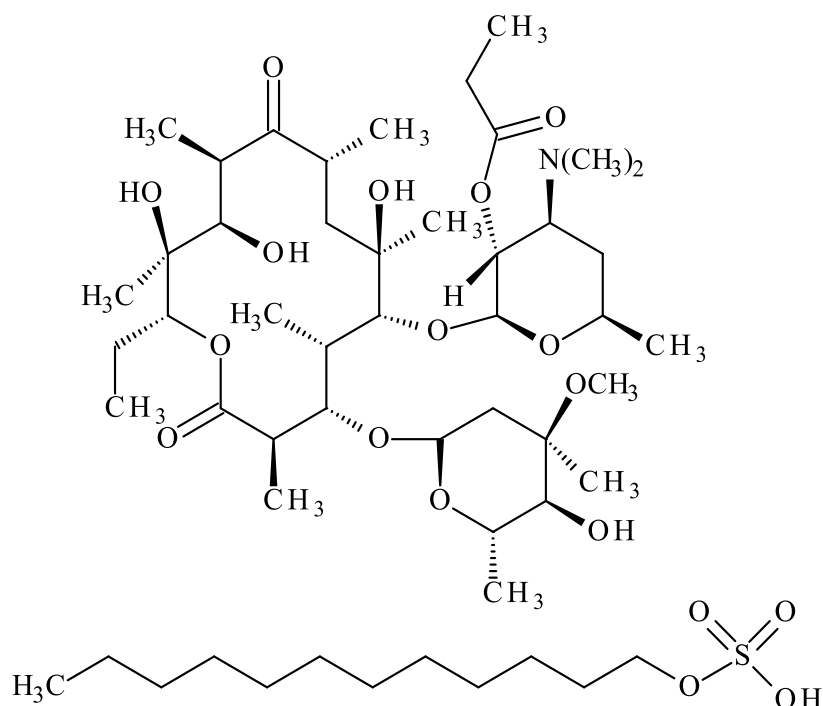
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

ESTOLATO DE ERITROMICINA

Erythromycini estolas



$C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$; 1056,39

estolato de eritromicina; 03494

Sulfato de dodecila de 2'-propanoato de eritromicina (1:1)

[3521-62-8]

Apresenta potência de, no mínimo, 610 UI de estolato de eritromicina ($C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$) por miligrama em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e solúvel em álcool etílico. Praticamente insolúvel em ácido clorídrico diluído.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 135 °C a 138 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estolato de eritromicina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em suspensão aquosa a 1% (p/v).

Sustâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de amônio a 15% (p/v) com pH ajustado para 7,0; álcool etílico e clorofórmio (1:15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 4 mg/mL da amostra em acetona.

Solução (2): diluir 2,5 mL da *Solução (1)* em 10 mL de acetona.

Solução (3): solução a 1 mg/mL de estolato de eritromicina SQR em acetona.

Solução (4): dissolver 10 mg de estolato de eritromicina SQR e 10 mg de etilsuccinato de eritromicina em 10 mL de acetona.

Solução (5): solução a 80 µg/mL de eritromicina SQR em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR e aquecer a 110 °C por cinco 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%). O teste somente é válido se, no cromatograma obtido com a *Solução (4)*, houver duas manchas nitidamente separadas.

Água (5.2.20.1). Utilizar 20 mL de álcool metílico contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo, 4,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,5%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura número 1 para manutenção do micro-organismo, solução salina estéril para padronização do inóculo, meio de cultura número 11 para camada base e para preparação do inóculo.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra equivalente a 50 mg de eritromicina em 20 mL de álcool metílico. Diluir para 50 mL com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Manter a 60 °C por três horas. Filtrar. Diluir para obter concentrações de 0,30 µg/mL, 0,60 µg/mL e 1,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de estolato de eritromicina SQR e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 20 mL de álcool metílico. Agitar,

completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Diluir para obter concentrações de 0,30 µg/mL, 0,60 µg/mL e 1,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em UI de estolato de eritromicina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar 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

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel (0,25 mm), como suporte, e mistura de álcool metílico e clorofórmio (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. A partir do pó, preparar solução equivalente a 20 mg/mL de eritromicina em álcool metílico.

Solução (2): utilizar estolato de eritromicina SQR de modo a obter solução a 20 mg/mL de eritromicina em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com mistura de álcool etílico, anisaldeído e ácido sulfúrico (90:5:5). Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)*, de cor preta a roxa, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, 30 minutos. Utilizar fluido gástrico simulado como meio de desintegração.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). Utilizar 20 mL de álcool metílico contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo, 5,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3) e conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (5.5.3.3.1), 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 álcool metílico e agitar mecanicamente por 10 minutos. Adicionar 100 mL de *Tampão fosfato de potássio 0,1 M*,

estéril, pH 8,0 (Solução 2) e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com mesmo solvente e filtrar.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSÃO ORAL

Estolato de eritromicina suspensão oral é a mistura de estolato de eritromicina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. Contém estolato de eritromicina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de eritromicina ($C_{37}H_{67}NO_{13}$).

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel (0,25 mm) como suporte e mistura de álcool metílico e clorofórmio (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume de suspensão oral equivalente a 20 mg de eritromicina para funil de separação. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,02 M e misturar. Adicionar 2 g de cloreto de sódio e 25 mL de clorofórmio e agitar por três minutos. Separar a fase clorofórmica passando-a através de pequena quantidade de sulfato de sódio anidro, previamente lavado com clorofórmio. Coletar o extrato clorofórmico. Lavar o sulfato de sódio com mais 5 mL de clorofórmio. Evaporar a fase orgânica até seca em evaporador rotatório. Dissolver o resíduo em 1 mL de álcool metílico.

Solução (2): transferir quantidade de estolato de eritromicina SQR equivalente a 20 mg de eritromicina para um funil de separação e proceder à extração conforme descrito para *Solução (1)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com mistura de álcool etílico, anisaldeído e ácido sulfúrico (90:5:5). Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)*, de cor preta a roxa, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, utilizando cilindros.

Micro-organismo: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de eritromicina SQR em álcool metílico de modo a obter solução a 10 mg/mL. Diluir quantitativamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* até concentração de 1 mg/mL. Diluir sucessivamente com o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada à curva padrão.

Solução amostra: transferir volume da suspensão oral, isenta de bolhas, equivalente a 0,25 g de eritromicina, para balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 100 mL de álcool metílico e agitar por 10 minutos. Completar o volume com a *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e aquecer até 60 °C por três horas, esfriar e filtrar. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada à curva padrão.

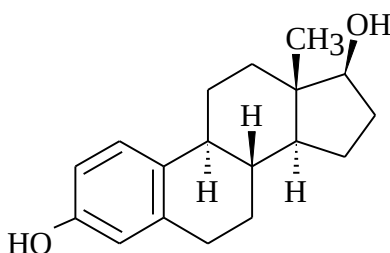
Procedimento: adicionar 20 mL de meio base número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de meio semeado número 11 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade, em mg de eritromicina ($C_{37}H_{67}NO_{13}$), na suspensão oral a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ESTRADIOL
Estradiolum

$C_{18}H_{24}O_2$; 272,38

estradiol; 03595

(17 β)-Estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol

[50-28-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{18}H_{24}O_2$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco a branco-amarelado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico, solúvel em dioxano, moderadamente solúvel em óleo vegetal. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 173 °C a 179 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +76 a +83. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estradiol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de estradiol SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 3,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 205 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: acetonitrila e água (55:45).

Solução de padrão interno: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de etilparabeno em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,60 mg/mL.

Solução amostra: transferir 100 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com álcool metílico. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 5 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de estradiol SQR e estrona SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL e 0,24 mg/mL, respectivamente. Transferir 10 mL dessa solução e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 100 mL de álcool metílico e completar o volume com água, obtendo solução a 20 µg/mL de estradiol SQR.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção são cerca de 0,7 para o etilparabeno, 1,0 para o estradiol e 1,3 para estrona. A resolução entre estrona e estradiol é, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₈H₂₄O₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

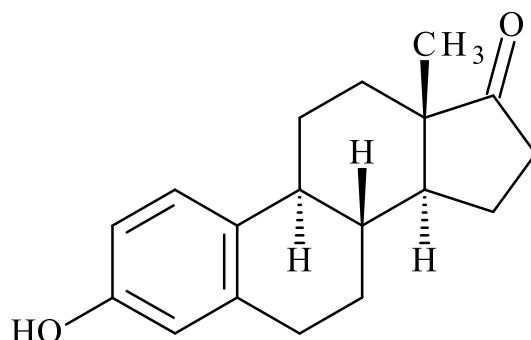
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio.

ESTRONA
Estronum

$C_{18}H_{22}O_2$; 270,37

estrona; 03630

3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

[53-16-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{18}H_{22}O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco a branco-amarelado ou pequenos cristais brancos a branco-amarelados.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico, em álcool metílico e em óleos vegetais. Pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos fixos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 258 °C a 262 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +158 a +165, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de estrona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/v) em álcool etílico aquecido em banho-maria e resfriado à temperatura ambiente, há máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de estrona SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: acetonitrila e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (50:50).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de estrona SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 1500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₈H₂₂O₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

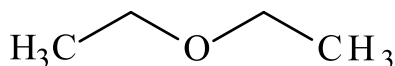
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio.

ÉTER ETÍLICO
Aether ethylicus

C₄H₁₀O; 74,12
éter etílico; 03663
1,1'-Oxibisetano
[60-29-7]

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido límpido, incolor, volátil, inflamável.

Solubilidade. Solúvel em água, miscível com álcool etílico, com cloreto de metileno e com óleos graxos.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5). 0,714 a 0,716.

Faixa de destilação (5.2.3). Nota: Não destilar se a amostra não satisfizer ao ensaio de peróxidos. A amostra destila completamente entre 34 °C e 35 °C. Realizar o ensaio utilizando dispositivo de aquecimento apropriado. Proceder com precaução, evitar aquecer o balão acima do nível do líquido.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz ao ensaio de *Densidade relativa (5.2.5)*.

B. Satisfaz ao ensaio de *Determinação da faixa de destilação (5.2.3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Num frasco de tampa esmerilhada, introduzir 10 mL de álcool etílico, 2 mL de água destilada, 0,5 mL de fenoltaleína SI e adicionar solução de hidróxido de sódio 0,02 M até obtenção de coloração rósea persistente após agitação durante 30 segundos. Adicionar, com exatidão, 25 mL da amostra, fechar e agitar cuidadosamente. Adicionar solução de hidróxido de sódio 0,02 M até coloração rósea persistente após agitação durante 30 segundos. Não devem ser gastos mais do que 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,02 M para neutralizar o éter etílico.

Peróxidos. Numa proveta com tampa esmerilhada de 25 mL, introduzir 10 mL da amostra e 1 mL de uma solução recentemente preparada de iodeto de potássio 10% (p/v) e agitar. A mistura deverá ser protegida da luz durante uma hora. Os líquidos não devem apresentar coloração.

Resíduo não volátil. Evaporar 50 mL da amostra, espontaneamente, em cápsula de porcelana previamente tarada. Dessecar o resíduo em estufa a 105 °C, durante uma hora, deixar arrefecer e pesar. O peso do resíduo não deve exceder a 1 mg (0,003%).

Aldeídos. A um funil de separação, transferir 20 mL da amostra e adicionar 7 mL da mistura de 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR e 17 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Fechar e agitar vigorosamente por 10 segundos. Deixar repousar por um minuto. A camada aquosa não deve apresentar turvação.

Odor estranho. Sobre um disco de papel de filtro de 80 mm de diâmetro, aplicar 5 mL da amostra e deixá-la evaporar espontaneamente. Após a volatilização da amostra, não deve ser observado odor estranho ao éter etílico.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

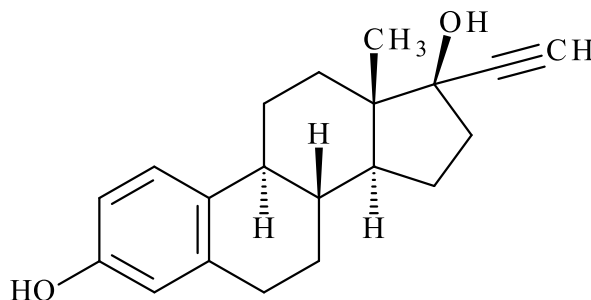
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e à temperatura entre 8 °C e 15 °C.

ROTULAGEM

O rótulo deverá indicar o nome e a concentração do antioxidante não volátil eventualmente utilizado.

CATEGORIA

Solvente.

ETINILESTRADIOL
Ethinylestradiolum

$C_{20}H_{24}O_2$; 296,40
etinilestradiol; 03699
(17 α)-19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,17-diol
[57-63-6]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{20}H_{24}O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou levemente amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em dioxano e em álcool etílico. Solúvel em soluções alcalinas diluídas.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 180 °C a 186 °C. Apresenta forma polimorfa com faixa de fusão de 142 °C a 146 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): –28,0 a –29,5, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,4% (p/v) em piridina. A piridina deve estar incolor e proceder de um frasco recentemente aberto.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de etinilestradiol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 281 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de etinilestradiol SQR.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 2% (p/v) em álcool etílico é límpida (5.2.25).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool etílico e tolueno (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Diluyente: mistura de álcool metílico e clorofórmio .

Solução (1): dissolver 0,2 g da amostra em mistura de álcool metílico e clorofórmio (10:90) e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 10 mL com uma mistura de álcool metílico e clorofórmio (10:90).

Solução (3): dissolver 25 mg de etinilestradiol SQR em mistura de álcool metílico e clorofórmio (10:90) e completar para 25 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 10 mg de estrona SQR em mistura de álcool metílico e clorofórmio (10:90) e completar para 10 mL com o mesmo solvente. Diluir 2 mL desta solução para 10 mL com o o mesmo solvente..

Solução (5): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 5 mL com mistura de álcool metílico 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 SR. Aquecer a placa novamente a 110 °C por 10 minutos e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha correspondente à estrona no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1,0%). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal e da mancha correspondente à estrona, não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (1,0%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra. Dissolver em 40 mL de tetraidrofurano e adicionar 5 mL de nitrato de prata a 10% (p/v). Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 29,640 mg de C₂₀H₂₄O₂.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra, dissolver em álcool etílico e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir com álcool etílico 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 álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{20}H_{24}O_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 μ m a 10 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (1:1).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, dissolver e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, diluir e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver, quantitativamente, cerca de 10 mg de etinilestradiol SQR em *Fase móvel* e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{24}O_2$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

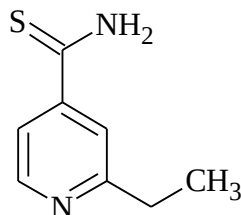
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Contraceptivo.

ETIONAMIDA
Ethionamidum

C₈H₁₀N₂S; 166,24
etionamida; 03704
2-Etil-4-piridinacarbotioamida
[536-33-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₈H₁₀N₂S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino amarelo ou pequenos cristais amarelos.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico, pouco solúvel em propilenoglicol.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 158 °C a 164 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada por 18 horas sobre sílica-gel e sob pressão reduzida, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de etionamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra, obtida no método **B.** do *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de etionamida SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 7,0. Determinar em suspensão aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool metílico (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 20 mg/mL da amostra em acetona.

Solução (2): solução a 0,1 mg/mL da amostra em acetona.

Solução (3): solução a 0,04 mg/mL da amostra em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%), e não mais que uma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,2%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,624 mg de $C_8H_{10}N_2S$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão de etionamida SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando álcool metílico 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 $C_8H_{10}N_2S$. Os comprimidos devem ser revestidos (revestimento açucarado).

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,125 g de etionamida com 25 mL de éter etílico por dois ou três minutos. Filtrar e evaporar o filtrado à temperatura ambiente. Secar o resíduo sobre sílica-gel, sob pressão reduzida. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da etionamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximo de absorção em 290 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 1 g de etionamida com 50 mL de álcool metílico e filtrar utilizando papel de filtração lenta. Evaporar o filtrado em banho de vapor até seca. O resíduo obtido funde entre 155 °C e 164 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Utilizar ácido clorídrico 0,1 M como meio de desintegração. No máximo, 30 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 60 mL de álcool metílico e aguardar a desintegração total do comprimido. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros 20 mL do filtrado. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm (5.2.14), utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{10}N_2S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{10}N_2S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de solução de etionamida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_{10}N_2S$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

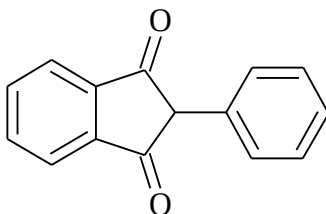
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de etionamida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 80 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros 20 mL do filtrado. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm, utilizando álcool metílico 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.

FENINDIONA
Phenindionum

C₁₅H₁₀O₂; 222,24
fenindiona; 03938
2-Fenil-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona
[83-12-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de C₁₅H₁₀O₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, ou cristais sedosos, brancos ou levemente amarelados.

Solubilidade. Insolúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 148 °C a 151 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenindiona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 30 mL de álcool etílico, com auxílio de aquecimento, se necessário. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. A partir desta solução e, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M, diluir até obter solução a 0,0004% (p/v) da amostra. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) dessa solução, na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades daqueles observados com a fenindiona SQR, preparada de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e butil-hidroxitolueno a 0,02% (p/v) em mistura de acetato de etila e ácido acético glacial (20:4) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 10 mg/mL em cloreto de metileno.

Solução (2): diluir 1 mL da Solução (1) para 50 mL com cloreto de metileno.

Solução (3): diluir 2,5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (2,0%). No máximo, uma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

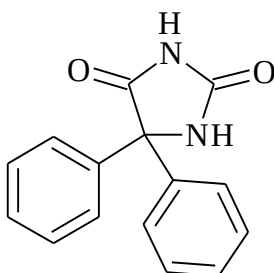
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e diluir para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em hidróxido de sódio 0,1 M até concentração de 0,0004% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 278 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de C₁₅H₁₀O₂ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

FENITOÍNA
Phenytoinum

$C_{15}H_{12}N_2O_2$; 252,27

fenitoína; 03953

5,5-Difenil-2,4-imidazolidinadiona

[57-41-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{12}N_2O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico quente, pouco solúvel em álcool etílico frio. Dissolve-se em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 295 °C a 298 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** da amostra, previamente dessecada, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenitoína SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra. Adicionar 45 mL de água e aquecer à ebulição durante dois minutos. Resfriar e filtrar. Lavar o filtro com água isenta de dióxido de carbono. Reunir as águas de lavagem em balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água isenta de dióxido de carbono. Homogeneizar. Pipetar 10 mL da solução obtida para erlenmeyer. Adicionar 0,15 mL de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 M até coloração vermelha. No máximo, 0,5 mL do titulante é gasto para a viragem do indicador. Pipetar 10 mL da solução inicial para outro erlenmeyer. Adicionar 0,15 mL de azul de bromotimol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M até coloração azul. No máximo, 0,5 mL do titulante é gasto para a viragem do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir, no momento do uso.

Solução (1): preparar uma solução a 1 mg/mL da amostra em *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom, se necessário.

Solução (2): preparar uma solução a 1 µg/mL de fenitoína SQR, 5 µg/mL de impureza A (2,2-difenilglicina), 9 µg/mL de impureza B (ácido 2,2-difenil-2-ureidoacético) e 1 µg/mL de benzofenona em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*. A relação sinal-ruído em relação ao pico da fenitoína é superior a 10 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 5,0%. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,14 para impureza A, 0,53 para impureza B, 1,0 para a fenitoína e 2,11 para benzofenona.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (2)* e da *Solução(1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos às impurezas A, B e benzofenona, obtidos com a *Solução (2)*, não são maiores que as áreas sob os respectivos picos obtidos com a *Solução (1)* (impureza A 0,5%, impureza B 0,9% e benzofenona 0,1%). A soma das áreas sob todos os outros picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto os picos dos solventes, não é maior que a área sob o pico da fenitoína da *Solução (1)* (0,1%). Não considerar os picos com área inferior a 0,5 vezes àquela apresentada pelo pico da fenitoína obtido com a *Solução (2)* (0,05%). A soma de todas as impurezas, exceto a benzofenona, é, no máximo, 0,9%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 2 g da amostra. Utilizar 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: solução de fosfato de potássio monobásico a 0,68 % (p/v). Ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

Eluente B: mistura de álcool metílico e acetonitrila (60:40).

Fase móvel: Adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 23	60	40	isocrática
23 - 38	60 → 42	40 → 58	gradiente linear
38 - 45	42 → 30	58 → 70	gradiente linear
45 - 50	30	70	isocrática
50 - 51	30 → 60	70 → 40	gradiente linear
51 - 55	60	40	isocrática

Diluyente: mistura de *Eluente B* e água (1:1).

Solução amostra: preparar solução da amostra a 0,2 mg/mL em *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom, se necessário.

Solução padrão: preparar solução a 0,2 mg/mL de fenitoína SQR em *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom, se necessário.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico da fenitoína é, no máximo, 1,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 0,73%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₅H₁₂N₂O₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

FENITOÍNA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Testes de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão tris 0,05 M pH 9,0, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Doseamento*. 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.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 75 mg de fenitoína SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente. Pipetar 1 mL dessa solução e transferir para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com o *Meio de dissolução*. Pipetar 10 mL da solução anterior e diluir para 25 mL com *Fase móvel*.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O_2$ se dissolvem em 120 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, álcool metílico, acetonitrila, trietilamina a 1% (v/v) e ácido acético (500:270:230:5:1).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de fenitoína para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL da *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de fenitoína SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver em, no máximo, 5 mL de álcool metílico com auxílio de banho de ultrassom. Completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 6500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₅H₁₂N₂O₂ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 10,0 a 12,3.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de Benzofenona e Benzil. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de dioxano e hexano (30:75), como fase móvel. Antes do teste, lavar a placa com a fase móvel e deixar secar ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): diluir volume da solução injetável em álcool metílico de modo a obter solução de fenitoína sódica a 20 mg/mL.

Solução (2): solução a 20 mg/mL de fenitoína sódica SQR em álcool metílico.

Solução (3): solução a 0,1 mg/mL de benzofenona em álcool etílico.

Solução (4): solução a 0,1 mg/mL de benzil em álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,35 UE/mg de fenitoína sódica.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (55:45).

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 0,25 g de fenitoína sódica para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fenitoína sódica SQR na *Fase móvel* e diluir de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

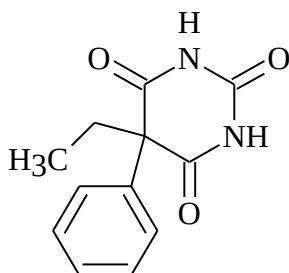
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ na solução injetável a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FENOBARBITAL
Phenobarbitalum

$C_{12}H_{12}N_2O_3$; 232,24

fenobarbital; 03960

5-Etil-5-fenil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinatriona
[50-06-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{12}N_2O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico. Solúvel em carbonatos e hidróxidos diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 174 °C a 178 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenobarbital SQR, preparado de maneira idêntica.

B 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*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 10% (p/v) em mistura de hidróxido de sódio 2 *M* e água (2:3) é límpida (5.2.25).

Acidez. Ebulir, durante dois minutos, 1 g da amostra em 50 mL de água. Resfriar e filtrar. Adicionar, a 10 mL do filtrado, 0,15 mL de vermelho de metila SI. A solução torna-se amarelo-alaranjada. Titular

com hidróxido de sódio 0,1 M SV. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV é necessário para produzir coloração amarela nítida.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão acetato pH 4,5: dissolver cerca de 6,6 g de acetato de sódio tri-hidratado e 3 mL de ácido acético glacial em 1000 mL de água e ajustar, se necessário, com ácido acético glacial para pH de 4,5 ± 0,1.

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato pH 4,5* e álcool metílico (60:40).

Solução (1): dissolver 0,125 g da amostra em 5 mL de álcool metílico e diluir a 25 mL com a *Fase móvel*.

Solução (2): misturar 1 mL da *Solução (1)*, 20 mL de álcool metílico e diluir a 100 mL com *Fase móvel*. Misturar 1,0 mL dessa solução com 2 mL de álcool metílico e diluir a 10 mL com *Fase móvel*.

Solução (3): dissolver 5 mg de impureza A ((5RS)-5-etil-2,6-diimino-5-feniltetrahidropirimidina-4-(1H)-ona), 5 mg de impureza B ((5RS)-5-etil-6-imino-5-fenildihidropirimidine-2,4(1H,3H)-diona) em 2 mL de álcool metílico e diluir para 10 mL com *Fase móvel*. Misturar 1 mL dessa solução com 20 mL de álcool metílico e diluir para 100 mL com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a impureza A e 0,3 para a impureza B e 1,0 para o fenobarbital. A resolução entre os picos das impurezas A e B é, no mínimo, 1,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à impureza A não deve ser maior que 1,5 vezes a área sob o pico correspondente à mesma impureza obtido com a (3) (0,15%). A área sob o pico correspondente à impureza B não deve ser maior que a área sob o pico correspondente à mesma impureza obtido com a *Solução (3)* (0,1%). A área sob os picos de outras impurezas isoladamente não deve ser maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%) e a soma das outras impurezas é, no máximo, 0,2%. Desprezar picos que correspondam à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Perda por dessecação. (5.2.9.1). Dessecar em estufa, a 105 °C, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 125 mL e dissolver em 50 mL de álcool etílico, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando seis gotas de timolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 23,224 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de amostra, transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de álcool etílico e completar o volume com tampão borato pH 9,6. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância das soluções resultantes em 240 nm, utilizando tampão borato pH 9,6 para o ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Tampão acetato pH 4,5: dissolver cerca de 6,6 g de acetato de sódio tri-hidratado e 3 mL de ácido acético glacial em 1000 mL de água e ajustar, se necessário, com ácido acético glacial para pH de 4,5 $\pm$ 0,1.

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato pH 4,5* e álcool metílico (56:44).

Diluyente: mistura de *Tampão acetato pH 4,5* e álcool metílico (1:2)

Solução de padrão interno: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cafeína SQR em *Diluyente* de modo a obter solução a 0,6 mg/mL.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 60 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de *Solução de padrão interno* e cerca de 60 mL de *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com *Diluyente*.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 60 mg de fenobarbital SQR para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de *Solução de padrão interno* e cerca de 60 mL de *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom durante 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*, de modo a obter solução contendo 0,6 mg/mL de fenobarbital.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para a cafeína e 1,0 para o fenobarbital. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. A resolução entre fenobarbital e cafeína é, no mínimo, 1,2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular o teor de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante, hipnótico, sedativo.

FENOBARBITAL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 60 mg de fenobarbital para béquer, adicionar 50 mL de clorofórmio, homogeneizar e filtrar. Evaporar até secar. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por duas horas. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Fenobarbital*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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 (**5.2.2**) entre 174 °C e 178 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 5 mL de água e aguardar a desintegração total do comprimido. Acrescentar 5 mL de álcool etílico e 60 mL de tampão borato pH 9,6. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com o tampão. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Homogeneizar e filtrar”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir com tampão borato pH 9,6 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 240 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de fenobarbital SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada em tampão borato pH 9,6.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de fenobarbital para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de álcool etílico e acrescentar 35 mL de tampão borato pH 9,6. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância das soluções resultantes no comprimento de onda de 240 nm, utilizando tampão borato pH 9,6 para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Proceder conforme descrito no método C. de Doseamento da monografia de *Fenobarbital*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 60 mg de fenobarbital para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 10 mL de *Solução de padrão interno* e 60 mL de *Diluyente*. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o *Diluyente*, homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína, com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FENOBARBITAL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Contém agentes estabilizantes e alcalinizantes apropriados.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução oral, equivalente a 0,4 g de fenobarbital, para funil de separação de 125 mL contendo 20 mL de água, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*, homogeneizar e extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio, descartando a camada orgânica. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 3 *M* e extrair com duas porções de 25 mL de clorofórmio, filtrar, recolhendo os extratos orgânicos em béquer. Evaporar até *secura*. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por duas horas. O resíduo satisfaz 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 (5.2.2) entre 174 °C e 178 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 9,2 a 10,2.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Fenobarbital*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução oral, equivalente a 0,6 g de fenobarbital, para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 4 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com o *Diluyente*.

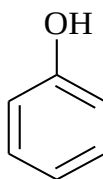
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ na solução oral a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína, com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FENOL
Phenolum

C₆H₆O; 94,11

fenol; 03968

Fenol

[108-95-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de C₆H₆O, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais aciculares incolores ou massa cristalina branca, corrosivo, irritante para mucosas e pele, deliquescente. Escurece quando exposto ao ar e à luz.

Solubilidade. Solúvel em água, muito solúvel em álcool etílico, glicerol e óleos fixos e voláteis.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de congelamento (5.2.4): no mínimo, 39 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 mL de uma solução aquosa da amostra a 2% (p/v), adicionar uma gota de solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/v). Desenvolve-se coloração violeta. Adicionar 10 mL de álcool etílico a 90% (v/v). A coloração se torna amarela.

B. Adicionar água de bromo SR a uma solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Produz-se um precipitado branco que se dissolve imediatamente, mas que se torna permanente após adição de excesso de reagente.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação de 1 g da amostra em 15 mL de água é límpida (5.2.25).

Acidez. A 5 mL de uma solução de 1 g da amostra em 15 mL de água, adicionar uma gota de alaranjado de metila SI. Produz-se coloração amarela.

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por evaporação. Pesar, com exatidão, cerca de 5 g da amostra, evaporar em banho-maria e secar a 105 °C por uma hora. A massa do resíduo é, no máximo, 2,5 mg (0,05%).

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra, dissolver em água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 25 mL da solução para um erlenmeyer com tampa e adicionar 50 mL de bromo 0,05 M SV e 5 mL de ácido clorídrico. Tampar, agitar ocasionalmente durante 20 minutos e deixar ao abrigo da luz por 15 minutos. Adicionar 5 mL de solução de iodeto de potássio a 20% (p/v) e agitar suavemente. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Adicionar 3 mL de solução de amido SI e 10 mL de clorofórmio quando a coloração da solução estiver levemente amarelada. Continuar a titulação com agitação vigorosa até o desaparecimento da cor azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de bromo 0,05 M SV equivale a 1,569 mg de C_6H_6O .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

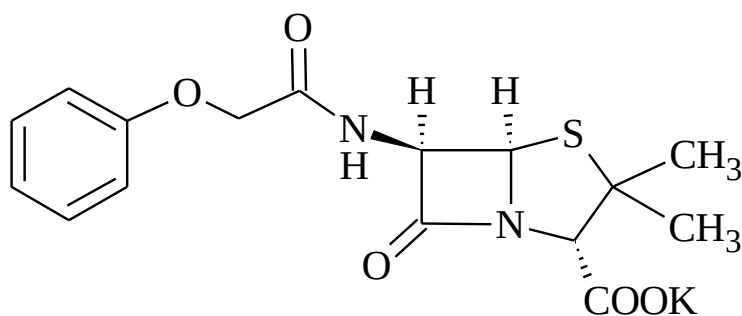
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Antisséptico, conservante e anti-pruriginoso.

FENOXIMETILPENICILINA POTÁSSICA
Phenoxymethylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$; 388,48

fenoximetilpenicilina potássica; 03996

Sal de potássio do ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabícclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)
[132-98-9]

Apresenta teor de, no mínimo, 1380 UI e, no máximo, 1610 UI de fenoximetilpenicilina ($C_{16}H_{18}N_2O_5S$) por miligrama, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +220 a +235, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenoximetilpenicilina potássica SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 3% (p/v).

Limite de ácido fenoxiacético. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Tampão fosfato pH 6,6: transferir 250 mL de fosfato de potássio monobásico 0,2 M e 82 mL de hidróxido de sódio 0,2 M para balão volumétrico de 1000 mL. Completar volume com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (65:35:1). Fazer os ajustes necessários.

Solução (1): solução de ácido fenoxiacético a 0,1 mg/mL em *Tampão fosfato pH 6,6*.

Solução (2): solução da amostra a 20 mg/mL em *Tampão fosfato pH 6,6*. Utilizar a solução no mesmo dia.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (1)*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo, 0,5% de ácido fenoxiacético.

Limite de 4-hidroxifenoximetilpenicilina. Utilizar o cromatograma obtido no *Doseamento* e calcular a porcentagem de 4-hidroxifenoximetilpenicilina na amostra empregando a fórmula: $100rh/rs$, onde rh é a área sob o pico de 4-hidroxifenoximetilpenicilina e rs é a soma das áreas sob os picos de 4-hidroxifenoximetilpenicilina e fenoximetilpenicilina. No máximo, 5,0%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo, 1,5%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (650:350:5,75).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 2,5 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fenoximetilpenicilina potássica SQR em *Fase móvel* para obter solução a 2,5 mg/mL.

Solução de resolução: preparar solução em *Fase móvel* contendo aproximadamente 2,5 mg de benzilpenicilina potássica e 2,5 mg de fenoximetilpenicilina por mililitro.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para benzilpenicilina e 1,0 para fenoximetilpenicilina. A resolução entre os picos de fenoximetilpenicilina e benzilpenicilina é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob o maior pico de fenoximetilpenicilina e de qualquer pico com tempo de retenção relativo ao pico principal de fenoximetilpenicilina de aproximadamente 0,4. Calcular o teor em UI de fenoximetilpenicilina (C₁₆H₁₈N₂O₅S) por miligrama da amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas para a soma das áreas sob os picos obtidos com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo e preparo do inóculo; meio de cultura número 2, para a camada base.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para obter solução a 100 UI/mL. Diluir para obter as concentrações 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL e 0,8 UI/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como diluente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fenoximetilpenicilina potássica em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para obter solução a 100 UI/mL. Diluir para obter as concentrações 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL e 0,8 UI/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como diluente.

Procedimento: adicionar 21 mL de meio de cultura número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em UI de fenoximetilpenicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e protegidos da luz.

ROTULAGEM

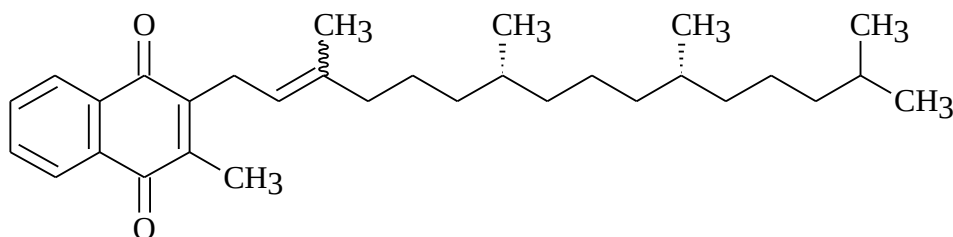
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

FITOMENADIONA

Phytomenadionum



$C_{31}H_{46}O_2$; 450,70

fitomenadiona; 04060

2-Metil-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-il]-1,4-naftalenodiona
[84-80-0]

Fitomenadiona é uma mistura dos isômeros *E* e *Z* que contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{31}H_{46}O_2$. Contém, no máximo, 21,0% do isômero *Z*.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido límpido amarelo a âmbar, muito viscoso, oleoso. É estável ao ar, mas decompõe-se pela exposição à luz.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico absoluto e óleos vegetais, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Índice de refração (5.2.6): 1,523 a 1,526.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do filme fino da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fitomenadiona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em *n*-hexano, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução de fitomenadiona SQR, preparada de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. A solução a 5% (v/v) em álcool etílico absoluto é neutra ao papel tornassol.

Menadiona. Misturar cerca de 20 mg da amostra com 0,5 mL de mistura de volumes iguais de amônia SR e álcool metílico. Adicionar uma gota de cianoacetato de etila e agitar levemente. Não se desenvolve coloração púrpura ou azul.

Limite de (Z)-fitomenadiona. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular o teor de (Z)-fitomenadiona na amostra a partir da fórmula:

$$100 \times a_z / (a_z + a_e)$$

em que

a_z = área sob o pico de (Z)-fitomenadiona obtida com a *Solução amostra*;

a_e = área sob o pico de (E)-fitomenadiona obtida com a *Solução amostra*.

No máximo, 21,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger as soluções da exposição à luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de *n*-hexano e álcool *n*-amílico (2000:1,5).

Solução de padrão interno: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de benzoato de colesterila em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 2,5 mg/mL.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 60 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL e dissolver em 20 mL de *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 4 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução obtida e 7 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 60 mg de fitomenadiona SQR para balão volumétrico de 50 mL e dissolver em 20 mL de *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 4 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução obtida e 7 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para benzoato de colesterila, 0,9 para (Z)-fitomenadiona e 1,0 para (E)- fitomenadiona. A resolução entre (E)-fitomenadiona e (Z)-fitomenadiona é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₃₁H₄₆O₂ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação (área de (Z)-fitomenadiona + área de (E)-fitomenadiona) / área de benzoato de colesterol, com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

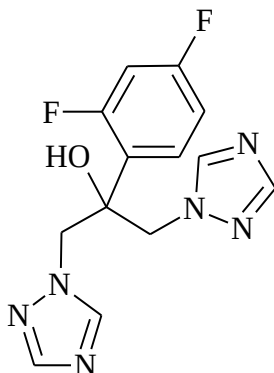
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hemorrágico.

FLUCONAZOL
Fluconazolum

$C_{13}H_{12}F_2N_6O$; 306,27

fluconazol; 04109

α -(2,4-Difluorfenil)- α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-etanol

[86386-73-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em álcool etílico, moderadamente solúvel em álcool isopropílico. Solúvel em ácido clorídrico *M* e em hidróxido de sódio *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 138 °C a 140 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fluconazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) da amostra em hidróxido de sódio 0,1 *M*, há máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de fluconazol SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em álcool metílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à 40 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e solução a 0,63 g/L de formato de amônio (14:86).

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de amostra em *Fase móvel*. Levar a banho de ultrassom, se necessário, e diluir adequadamente de modo a obter solução a 10 mg/mL.

Solução (2): diluir 5 mL da *Solução (1)* para 100 mL usando *Fase móvel*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL usando *Fase móvel*.

Solução (3): dissolver 5 mg de fluconazol para identificação de pico SQR (contendo impureza A) em *Fase móvel*. Levar a banho de ultrassom, se necessário, e diluir para 10 mL usando *Fase móvel*.

Solução (4): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fluconazol impureza B SQR em *Fase móvel*. Levar a banho de ultrassom, se necessário, e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução (5): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fluconazol impureza C SQR em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Misturar 1 mL dessa solução com 1 mL da *Solução (1)* e diluir para 10 mL com *Fase móvel*.

Injetar replicatas da *Solução (5)*. A resolução entre os picos da impureza C e do fluconazol é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)*, *Solução (2)*, *Solução (3)*, *Solução (4)* e *Solução (5)*, registrar os cromatogramas por 3,5 vezes o tempo de retenção do fluconazol e medir as áreas sob os picos. Identificar as impurezas A, B e C com os cromatogramas obtidos com as *Soluções (3)*, *(4)* e *(5)*, respectivamente. O tempo de retenção referente ao pico do fluconazol é de cerca de 11 minutos. O tempo de retenção relativo das impurezas B, A e C é 0,4, 0,5 e 0,8, respectivamente. A área sob o pico corresponde à impureza A, no cromatograma da *Solução (1)*, é, no máximo, 0,8 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,4%). A área sob o pico corresponde à impureza B não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (4)* (0,3%). A área sob o pico corresponde à impureza C não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (5)* (0,1%). O pico de cada impureza não especificada, no cromatograma da *Solução (1)*, é, no máximo, 0,2 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A somatória das áreas sob todos os picos é, no máximo, 1,2 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,6%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de álcool etílico. Adicionar 5 mL de água, homogeneizar e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro, Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o resíduo obtido no teste de *Resíduo por incineração* e proceder conforme descrito no *Método III*, a partir de “adicionar 4 mL de ácido clorídrico 6 M...”. Utilizar 2,5 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* para *Preparação padrão*. No máximo, 0,0025% (25 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 15,314 mg de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

FLUCONAZOL CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluconazol com 20 mL de álcool metílico. Filtrar e evaporar o filtrado até secar. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Fluconazol*.

B. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução a 0,02% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de fluconazol SQR.

C. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,25 g da amostra em 5 mL de acetona e filtrar. Adicionar, sob agitação, cinco a oito gotas de ácido crômico a 5% (p/v). Produz-se precipitado em cinco segundos.

D. Adicionar 3 mL de cloreto férrico a 1% (p/v) em ácido acético glacial a uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol e agitar. Adicionar ácido sulfúrico M cuidadosamente pelas paredes do tubo. A coloração deve passar a alaranjada e amarela.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e medir as absorvâncias das soluções em 261 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de fluconazol SQR na concentração de 0,02% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 261 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (78:22).

Solução amostra: pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fluconazol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, 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, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 20 mg de flunitrazepam e adicionar 20 mL de álcool metílico, agitar e filtrar.

Solução (2): solução de flunitrazepam SQR a 1 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com solução de hidróxido de sódio a 10% (p/v). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para tubo de centrifugação, adicionar 5 mL de água e deixar em banho de ultrassom até desintegração do comprimido. Adicionar 25 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom três minutos e agitar por 10 minutos. Centrifugar por 10 minutos, filtrar o sobrenadante em membrana com porosidade de 0,45 µm. Diluir, sucessivamente em álcool metílico até a concentração de 0,0016% (p/v). Proceder conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Preparar solução padrão...”. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 279 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 670 mL de fosfato de potássio monobásico 0,05 M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com acetonitrila. Ajustar o pH da solução para 6,2 com solução de hidróxido de potássio 0,25 M.

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota suficiente do meio de dissolução, filtrar em membrana de 0,45 µm, resfriar e diluir no *Meio de dissolução*, se necessário, até a concentração de 1,1 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 22 mg de flunitrazepam SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom até completa dissolução. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, no *Meio de dissolução* de modo a obter solução a 1,1 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₆H₁₂FN₃O₃ dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 85% (Q) da quantidade declarada de C₁₆H₁₂FN₃O₃ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, 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 álcool metílico, agitar, em agitador magnético, por 20 minutos e filtrar em membrana de 0,45 µm. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico até a concentração de 0,0016% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando álcool metílico como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm (5.2.14), utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C₁₆H₁₂FN₃O₃ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

FLUNITRAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos ao observado no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel 60 GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico 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 álcool etílico de modo a obter concentração de aproximadamente 0,5 mg/mL.

Solução (2): solução de flunitrazepam SQR a 0,5 mg/mL em álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Podem aparecer outras manchas devido à presença dos excipientes.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3.9 a 4.7.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirrogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 0,5 mL/kg, empregando flunitrazepam a 0,2 mg/mL em solução fisiológica.

DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável, equivalente à 0,2 g de flunitrazepam para balão volumétrico de 200 mL, dissolver e completar o volume com álcool metílico. Diluir, sucessivamente, com álcool metílico até a concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm (**5.2.14**), utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

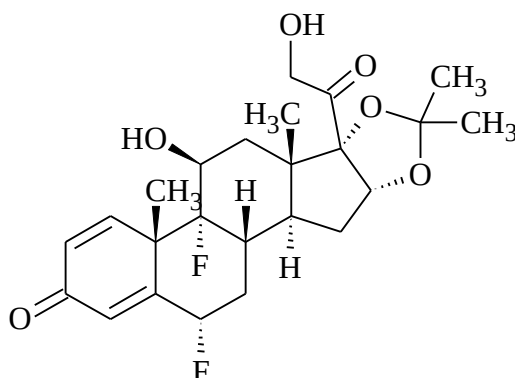
Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FLUOCINOLONA ACETONIDA

Fluocinoloni acetonidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$; 452,49

fluocinolona acetonida; 04159

(6 α ,11 β ,16 α)-6,9-Difluór-11,21-di-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

[67-73-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{24}H_{30}F_2O_6$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico e em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +98 a +108, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fluocinolona acetonida SQR, preparado de maneira idêntica. Caso sejam observadas diferenças, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em álcool etílico, evaporar o solvente e traçar novos espectros com os resíduos.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder ao abrigo da luz direta. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 238 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto. Preparar as soluções descritas a seguir.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (45:55).

Solução (1): solução da amostra a 2,5 mg/mL em acetonitrila.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetonitrila.

Solução (3): dissolver 2,5 mg de fluocinolona acetona SQR e 2,5 mg de triancinolona acetona em 45 mL de acetonitrila. Completar o volume para 100 mL com água e agitar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,85 para triancinolona acetona e 1,0 para fluocinolona acetona. A resolução entre fluocinolona acetona e triancinolona acetona no cromatograma é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, quatro vezes o tempo de retenção do pico referente à fluocinolona acetona e medir a área sob os picos. A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 2,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (2,5%). Nenhum pico secundário obtido com a *Solução amostra* apresenta área superior à sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). No máximo, um pico secundário obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 1,0% para a forma anidra e, no máximo, 8,5% para a forma hidratada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,5 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e tetraidrofurano (77:13:10).

Solução amostra: transferir 20 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 23 mL de mistura de acetonitrila e tetraidrofurano (13:10), completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: transferir 20 mg de fluocinolona acetona SQR, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 23 mL de mistura de acetonitrila e tetraidrofurano (13:10), completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 3000 pratos teóricos. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

O fluxo da *Fase móvel* deve ser ajustado para que o tempo de retenção do pico de fluocinolona acetonida esteja entre 9 e 13 minutos.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{24}H_{30}F_2O_6$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

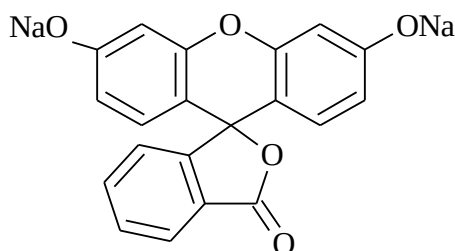
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se a forma da fluocinolona acetonida é a anidra ou a hidratada.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório esteroide.

FLUORESCEÍNA SÓDICA
Fluoresceinum natricum

$C_{20}H_{10}Na_2O_5$; 376,27

fluoresceína sódica; 04167

Sal de sódio de 3',6'-di-hidroxiespiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-3-ona (2:1)
[518-47-8]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, vermelho-alaranjado e higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

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. Calcinar 0,1 g da amostra em cadinho de porcelana. Dissolver o resíduo em 5 mL de água e filtrar. A solução satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 7,0 a 9,0. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (2): transferir 5 mL da *Solução padrão* obtida em *Doseamento* para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (3): solução contendo 0,005 mg/mL de resorcinol SQR, 0,005 mg/mL de ácido ftálico SQR e 0,005 mg/mL de composto relacionado C da fluoresceína SQR (ácido 2-(2,4-dihidroxibenzoil)benzoico) em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução (3)*. A resolução entre ácido ftálico e resorcinol é, no mínimo, 1,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada uma das soluções, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Os tempos de retenção relativos à fluoresceína, cujo tempo de retenção é de cerca de 15 minutos, são cerca de 0,42 para resorcinol, 0,48 para ácido ftálico e 0,86 para composto relacionado C da fluoresceína. Determinar a porcentagem de cada uma das impurezas encontradas na *Solução (1)*, onde o conteúdo individual de resorcinol, ácido ftálico e composto relacionado C da fluoresceína é, no máximo, 0,5%, em relação à fluoresceína sódica. A porcentagem máxima para qualquer outra impureza individual é de 0,1% e de, no máximo, 0,5% para a soma de todas as impurezas presentes. Não considerar picos relativos ao solvente ou com área inferior a 0,05% a área sob o pico da fluoresceína. O teste somente será válido se a resolução entre os picos do resorcinol e do ácido ftálico, na *Solução padrão (2)*, for maior que 1,5.

Acriflavina. Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de água e adicionar algumas gotas de solução aquosa de salicilato de sódio a 10% (p/v). Não ocorre formação de precipitado.

Zinco. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico 3 M, agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. Não é produzida turbidez.

Água (5.2.20.1). No máximo, 17,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 35 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 0,61 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 2,0, com ácido fosfórico. Desgaseificar e filtrar.

Eluente B: acetonitrila.

Diluyente: mistura do *Eluente A* e *Eluente B* (70:30).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 20	85 → 20	15 → 80	gradiente linear
20 – 29	20	80	isocrática
29 – 30	20 → 85	80 → 15	gradiente linear
30 – 35	85	15	isocrática

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver 110 mg de diacetilfluoresceína SQR, o equivalente a 100 mg de fluoresceína sódica, em mistura de 10 mL de álcool etílico e 2 mL de hidróxido de sódio 2,5 M. Aquecer em banho-maria fervente por 20 minutos, com agitação. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água de modo a obter solução de fluoresceína sódica a 1 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente diagnóstico.

FLUORETO DE SÓDIO

Natrii fluoridum

NaF; 41,99
fluoreto de sódio; 04170
Fluoreto de sódio
[7681-49-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de NaF, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir 1 g da amostra para cadinho de platina, em capela, e adicionar 15 mL de ácido sulfúrico. Cobrir com uma peça de vidro límpida e polida e aquecer em banho-maria por uma hora. Retirar a tampa de vidro, lavar com água e secar. A superfície do vidro fica marcada.

B. A solução a 4% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 2 g da amostra em 40 mL de água em cápsula de platina, adicionar 10 mL de solução saturada de nitrato de potássio, resfriar a solução a 0 °C e adicionar três gotas de fenolftaleína SI. Se a solução adquirir coloração rosa, no máximo, 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M é necessário para viragem do indicador. Se a solução permanecer incolor, no máximo, 2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para desenvolvimento de coloração rosa persistente por 15 segundos.

Fluorossilicato. Aquecer até ebulição a solução neutralizada obtida em *Acidez ou alcalinidade* e titular, ainda quente, com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração rosa permanente. São necessários, no máximo, 1,5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV.

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 0,3 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 0,2 g de ácido bórico, 1 mL de ácido nítrico SR e 1 mL de nitrato de prata 0,1 M. Qualquer turvação resultante não é mais intensa do que a de um padrão preparado com 0,1 mL de ácido clorídrico 0,01 M, utilizando os mesmos reagentes. No máximo, 0,012% (120 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Transferir 1 g da amostra para cápsula ou cadinho de platina, adicionar 1 mL de água e 3 mL de ácido sulfúrico. Aquecer, em capela, a uma temperatura tão baixa quanto possível, até que todo o ácido sulfúrico tenha sido expelido. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e neutralizar com hidróxido de amônio, utilizando fenolftaleína SI. Adicionar 1 mL de ácido acético glacial, diluir com água para 45 mL e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Método I* utilizando 30 mL do filtrado. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 150 °C, por quatro horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 80 mg da amostra, adicionar 5 mL de anidrido acético, 20 mL de ácido acético glacial e aquecer brandamente até completa dissolução. Deixar esfriar e adicionar 20 mL de dioxano. Adicionar três gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até coloração verde esmeralda. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 4,199 mg de NaF.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Profilático dental.

FLUORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de NaF.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir 0,1 mL da solução oral para tubo de ensaio, adicionar 0,1 mL de mistura de alizarina SI e nitrato de zirconila a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 7 M (1:1). Desenvolve-se coloração amarela.

B. 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 satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,5 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder a uma determinação potenciométrica com eletrodo íon-seletivo para fluoreto.

Solução tamponante: a 500 mL de água, adicionar 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloreto de sódio e 4 g de ácido 1,2-cicloexileno-dinitrilo-tetracético (CDTA). Em um banho de água fria, adicionar lentamente, sob agitação, solução concentrada de hidróxido de sódio SR até pH entre 5,3 e 5,5. Transferir para um balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução amostra: diluição da amostra em água (1:100).

Solução padrão: preparar a solução estoque de referência de fluoreto a 100 mg/L em água, utilizando fluoreto de sódio grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de referência de fluoreto nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L; 0,5 mg/L; 1,0 mg/L; 2,5 mg/L e 5,0 mg/L.

Procedimento: para cada 10 mL da *Solução amostra* ou da *Solução padrão*, adicionar 10 mL de *Solução tamponante*. Sob agitação magnética, medir os potenciais das soluções. Construir um gráfico relacionando as concentrações de fluoreto dos padrões na ordenada (em escala logarítmica, $\log_{10}$) com as medições das diferenças de potencial na abscissa (em escala normal). Determinar a concentração de fluoreto em mg/L. Cada mg de fluoreto equivale a 2,211 mg de NaF.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FLUORETO ESTANOSO

Stannosi fluoridum

SnF₂; 156,71
fluoreto estanoso; 09827
Fluoreto de estanho
[7783-47-3]

Contém, no mínimo, 71,2% do íon estanho (Sn²⁺) e, no mínimo, 22,3% e, no máximo, 25,5% de fluoreto em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó branco. Ponto de fusão (5.2.2): em torno de 213 °C.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,25 g de amostra em 25 mL de água. Em um tubo de ensaio, adicionar 2 mL de cloreto de cálcio SR a 5 mL da solução amostra. Ocorre formação de um precipitado branco de fluoreto de cálcio.

B. Utilizar a mesma solução amostra do teste **A.** de *Identificação*. Adicionar duas gotas de nitrato de prata 0,1 M em duas gotas da solução amostra. Ocorre formação de um precipitado preto.

C. Adicionar duas gotas de cloreto mercúrico SR em uma gota da solução amostra do teste **A.** de identificação. Ocorre formação de um precipitado branco. Com a adição de um excesso da solução amostra, ocorre formação de um precipitado preto.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,8 a 3,5. Determinar em solução a 0,4% (p/v) recentemente preparada.

Substâncias insolúveis em água. Transferir 5 g de amostra para um béquer, adicionar 100 mL de água e agitar por três minutos ou até ocorrer completa dissolução. Filtrar em cadinho, com tamanho de poro entre 10 e 16 µm, de massa conhecida e previamente tarado. Lavar com solução fluoreto de amônio a 1% (p/v) e com água. Secar o resíduo por quatro horas a 105 °C, resfriar e pesar. O peso do resíduo não excede 0,2%.

Antimônio.

Solução amostra: transferir 1 g de fluoreto estanoso para um balão volumétrico com capacidade para 50 mL, dissolver em ácido clorídrico 6 M e completar para o volume de 50 mL com o mesmo solvente.

Solução padrão: transferir 55 mg de tartarato de antimônio e potássio para um balão volumétrico de 200 mL, dissolver em água e completar para o volume de 200 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 500 mL, dissolver em ácido clorídrico 6 M e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução de rodamina B: dissolver 20 mg de rodamina B em 200 mL de ácido clorídrico 0,5 M.

Pipetar 5 mL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* para funis de separação distintos, adicionar 15 mL de ácido clorídrico, 1 g de sulfato cérico e deixar em repouso por cinco minutos, agitando ocasionalmente. Adicionar 500 mg de cloridrato de hidroxilamina e agitar por um minuto. Transferir 15 mL de éter isopropílico para a solução, agitar por 30 segundos, adicionar 7 mL de água e agitar novamente. Resfriar em banho-maria à temperatura ambiente por 10 minutos, agitar por 30 segundos, deixar em repouso até ocorrer separação das fases e descartar a fase aquosa. Adicionar 20 mL da *Solução de rodamina B*, agitar por 30 segundos e descartar a fase aquosa. Decantar a fase etérea e, se necessário, centrifugar para obter uma solução límpida. Determinar a absorvância das soluções obtidas a partir da *Solução amostra* e *Solução padrão* em comprimento de onda máximo de 550 nm. A absorvância da *Solução amostra* não excede a absorvância da *Solução padrão* (0,005%). Realizar prova em branco.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Íon estanoso.

Solução de iodeto iodato de potássio 0,1 M SV: em um balão volumétrico de 1000 mL, dissolver 3,567 g de iodato de potássio, previamente dessecado a 110 °C até peso constante, em 200 mL de água contendo 1 g de hidróxido de sódio e 10 g de iodeto de potássio. Completar o volume com água. Padronizar essa solução por titulação utilizando estanho metálico grau analítico (99,5% de pureza) e dissolver em ácido clorídrico. Cada mL de iodeto iodato de potássio 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn^{2+} .

Pesar, com exatidão, cerca de 250 mg de fluoreto estanoso e dissolver em 300 mL de ácido clorídrico 3 M aquecido (recentemente fervido). Girar o frasco contendo a amostra, enquanto passa fluxo de gás inerte (isento de oxigênio) pela superfície do líquido. Arrefecer à temperatura ambiente. Adicionar 5 mL de iodeto de potássio SR, 3 mL de amido SI e titular com *Solução de iodeto iodato de potássio 0,1 M SV* em atmosfera inerte. Cada mL de iodeto iodato de potássio 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn^{2+} .

Íon fluoreto.

Nota: exceto a *Solução tamponante*, preparar e armazenar todas as soluções em recipientes plásticos.

Solução tamponante: dissolver 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloreto de sódio e 4 g de ácido 1,2-cicloexileno-dinitrilo-tetracético em 500 mL de água. Ajustar o pH para $5,25 \pm 0,25$ com hidróxido de sódio e completar o volume para 1000 mL com água.

Solução amostra: transferir 100 mg de fluoreto estanoso para um balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 50 mL de água, agitar vigorosamente por cinco minutos e completar para o volume de 250 mL com água. Transferir 10 mL dessa solução para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

Solução padrão: dissolver uma quantidade exata de fluoreto de sódio SQR em água para obter uma solução a 0,42 mg/mL. Cada mL dessa solução (*Solução padrão A*) contém 0,19 mg do íon fluoreto ($10^{-2} M$). Transferir 25 mL desta solução para um balão volumétrico de 250 mL, completando o volume com água. Esta solução, *Solução padrão B*, contém 19 µg do íon fluoreto por mL ($10^{-3} M$). Transferir 25 mL desta solução para um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Esta solução, *Solução padrão C*, contém 1,9 µg do íon fluoreto por mL ($10^{-4} M$).

Pipetar 20 mL de cada *Solução padrão A*, *B* e *C*, transferir para béqueres de plástico distintos e acrescentar, em cada frasco, 20 mL da *Solução tamponante*. Determinar o potencial de cada *Solução padrão* e da *Solução amostra*, em mV, utilizando um eletrodo íon seletivo para fluoreto. Durante a realização das medidas, imergir o eletrodo na solução sob agitação magnética e aguardar até o equilíbrio ser atingido, para registrar o valor de potencial. Lavar o eletrodo com água entre as medidas e secar cuidadosamente para evitar danos à membrana sólida do eletrodo. Elaborar uma curva analítica, plotando um gráfico do logaritmo da concentração do íon fluoreto (em µg/mL) versus o potencial (em mV). Calcular a concentração do íon fluoreto na solução amostra por interpolação do valor de potencial registrado na curva analítica para a *Solução amostra*. A porcentagem do íon fluoreto é calculada pela fórmula: $125C/W$, onde C é a concentração do íon fluoreto determinada na amostra em µg/mL e W é a massa utilizada da amostra, em mg.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

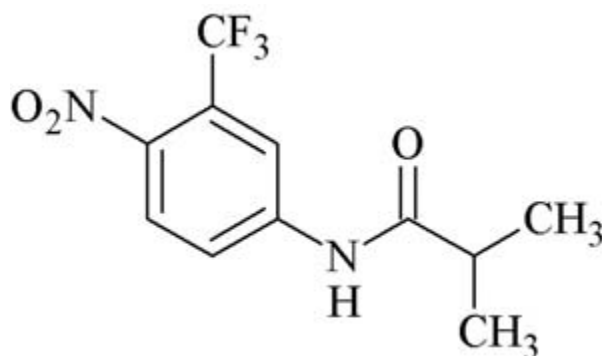
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Profilático à cárie dentária.

FLUTAMIDA*Flutamidum* $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$; 276,21

flutamida; 04220

2-Metil-N-[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]propanamida

[13311-84-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino amarelo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 110 °C a 114 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de flutamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (50:50).

Solução (1): dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com a *Fase móvel*. Diluir 2 mL dessa solução para 20 mL com a *Fase móvel*.

Solução (3): preparar solução contendo 0,04 mg/mL da impureza C da flutamida SQR (N-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)propanamida) e 0,04 mg/mL de flutamida SQR em *Fase móvel*. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 20 mL e completar com *Fase móvel*, obtendo solução a 2 µg/mL da impureza C da flutamida e da flutamida.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para flutamida e 0,72 para impureza C da flutamida. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. A resolução entre flutamida e impureza C da flutamida é, no mínimo, 10,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5 %.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo à impureza C no cromatograma obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, 1,5 vezes a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,3%). Nenhuma outra impureza individual pode apresentar área sob o pico superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A soma das áreas sob todos os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente, é, no máximo, 2,5 vezes a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,25 vezes a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar um cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (50:50).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de flutamida SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Solução de resolução: preparar solução em *Fase móvel* contendo aproximadamente 0,5 mg de *o*-flutamida SQR por mililitro. Transferir 1 mL dessa solução e 1 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,01 mg/mL de *o*-flutamida e de flutamida.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para flutamida e 1,4 para *o*-flutamida. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. A resolução entre *o*-flutamida e flutamida é, no mínimo, 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiandrogênico.

FLUTAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e acetato de etila (3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de flutamida para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com mistura de clorofórmio e álcool metílico (5:1).

Solução (2): dissolver cerca de 15 mg de flutamida SQR em 10 mL de uma mistura de clorofórmio e álcool metílico (5:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha referente à flutamida obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 3% (p/v), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 3% (p/v) até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 306 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de flutamida SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,05 M e álcool metílico (30:70).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 125 mg de flutamida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de uma mistura de álcool metílico e água (95:5). Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico de modo a obter solução de flutamida a 0,25 mg/mL.

Solução padrão: diluir quantidade, pesada com exatidão, de flutamida SQR em álcool metílico de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

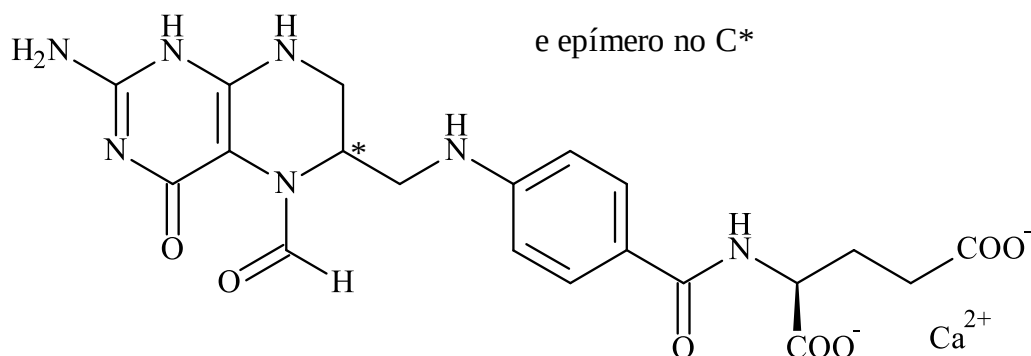
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FOLINATO DE CÁLCIO

Calcii folinas



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$; 511,50

folinato de cálcio; 00197

Sal de cálcio do ácido *N*-[4-[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutâmico (1:1)

[1492-18-8]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amorfo ou cristalino, branco ou amarelado, higroscópico.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +14,4 a +18,0 em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de folinato de cálcio SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz à reação 2 do íon cálcio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 2,5% (p/v) é límpida (5.2.25) e amarela. Medir a absorvância da solução a 420 nm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância não deve ser maior que 0,60.

pH (5.2.19). 6,8 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 2,5% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250

mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções descritas a seguir.

Fase móvel: misturar 220 mL de álcool metílico e 780 mL de uma solução contendo 2,0 mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 40% (p/v) e 2,2 g de fosfato de sódio dibásico. Ajustar pH da fase móvel para 7,8 com ácido fosfórico.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Diluyente* para obter solução a 1,0 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de folinato de cálcio SQR em *Fase móvel* para obter solução a 1,0 mg/mL.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* com água até 100 mL.

Solução (4): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ácido formilfólico SQR (impureza D) em *Fase móvel* para obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com água.

Solução (5): diluir 1 mL da *Solução (4)* com água até 10 mL.

Solução (6): diluir 5 mL da *Solução (4)* com *Solução (3)* até 10 mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (6)*. A resolução entre folinato de cálcio e impureza D é, no mínimo, 2,2. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, 2,5 vezes o tempo de retenção do folinato de cálcio.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e *Solução (3)*, (4), (5) e (6), registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à impureza D não deve ser maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (4)* (1,0%); impurezas A, B, C, E, F, G: a área sob o pico correspondente a cada impureza não deve ser maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (1,0%). A soma das impurezas, exceto a D, deve ser, no máximo, 2,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (2,5%); não considerar picos com áreas inferiores à sob o pico principal obtido com a *Solução (5)* (0,1%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Água (5.2.20.3). Determinar em 0,1 g da amostra. No máximo, 17,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,5 UE/mg de folinato de cálcio.

DOSEAMENTO

Nota: Proceder ao abrigo da luz direta. Realizar o doseamento sem interrupção prolongada.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 835 mL de água, 125 mL de acetonitrila e 15 mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 25% (p/v) em álcool metílico. Ajustar pH para $7,5 \pm 0,1$ com fosfato de sódio monobásico 2 M e completar o volume para 1000 mL com água.

Diluyente: misturar 900 mL de água e 15 mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 25% (p/v) em álcool metílico. Ajustar pH para $7,5 \pm 0,1$ com fosfato de sódio monobásico 2 M e completar o volume para 1000 mL com água.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Diluyente* de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de folinato de cálcio SQR em *Diluyente* de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL.

Solução de resolução: transferir 17,5 mg de ácido fólico para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em *Diluyente* e completar o volume com mesmo solvente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Solução padrão*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 15 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para folinato de cálcio e 1,6 para ácido fólico. A resolução entre ácido fólico e folinato de cálcio é, no mínimo, 3,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 15 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antídoto aos antagonistas do ácido fólico.

FOSFATO DE ALUMÍNIO

Aluminii phosphas

AlPO_4 ; 121,95
fosfato de alumínio; 00200
Sal de alumínio do ácido fosfórico (1:1)
[7784-30-7]

$\text{AlPO}_4 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$; 127,96
fosfato de alumínio terc-hidratado; 11401
Sal de alumínio do ácido fosfórico hidratado (3:3:1)
[1117729-44-8]

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 102,0% de AlPO_4 , em relação à substância incinerada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e em soluções diluídas de ácidos minerais.

IDENTIFICAÇÃO

A. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

B. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Transferir 2 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 50 mL de ácido clorídrico SR e completar o volume com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 5,5 a 7,2. Pesar 2,0 g da amostra, adicionar 50 mL de água, sob agitação vigorosa por cinco minutos, e determinar o pH.

Capacidade neutralizante. Passar quantidade suficiente da amostra por um tamis de abertura de 75 μm . A 0,5 g da amostra peneirada, adicionar 30 mL de ácido clorídrico 0,1 M, previamente aquecido a 37 °C. Manter essa mistura a 37 °C por 30 minutos, agitando continuamente. Após 30 minutos, o pH (5.2.19) da mistura, a 37 °C, é entre 2,0 e 2,5.

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 54,4 mg da amostra em 30 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e filtrar. Utilizar 15 mL dessa solução e 1 mL da *Solução padrão de ácido clorídrico 0,01 M*. No máximo, 1,3% (13 000 ppm).

Fosfatos solúveis. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 5 g da amostra e misturar com 150 mL de água. Agitar por duas horas. Filtrar e lavar com 50 mL de água. Recolher o filtrado em balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo a *Solução (1)*. Paralelamente, transferir 2,86 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar o volume

com o mesmo solvente, obtendo *Solução (2)*. Transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água, obtendo *Solução (3)*. Transferir 3 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água, obtendo a *Solução (4)*. Transferir 5 mL de cada solução obtida para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 4 mL de ácido sulfúrico *M*, 1 mL de molibdato de amônio SR, 5 mL de água e 2 mL de uma solução contendo 0,1 g de sulfato de 4-metilaminofenol, 0,5 g de sulfito de sódio anidro, 20 g de metabissulfito de sódio em 100 mL com água. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e deixar em repouso por mais 15 minutos. Medir a absorvância das soluções resultantes em 730 nm. Calcular a concentração de PO_4^{3-} na *Solução (1)* a partir da curva de calibração preparada com as *Soluções (2), (3) e (4)*. No máximo, 1,0%.

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 0,4 g da amostra e filtrar para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume e homogeneizar. Utilizar 12,5 mL dessa solução e 2,5 mL da *Solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M*. No máximo, 0,6% (6000 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 3 g da amostra. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*, e utilizar 1 mL de *Solução padrão de arsênio*. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Utilizar 10 mL dessa solução. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar a 800 °C, até peso constante. Entre 10,0% e 20,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra previamente incinerada, dissolver em 10 mL de ácido clorídrico diluído e diluir a 100 mL com água. A 10 mL dessa solução, adicionar 10 mL de edetato dissódico 0,1 *M* SV e 30 mL de mistura de acetato de amônio SR e ácido acético diluído (1:1). Ferver por três minutos, deixar esfriar. Adicionar 25 mL de álcool etílico e 1 mL de ditizona a 0,025% (p/v) em álcool etílico, recém-preparada. Titular o excesso de edetato dissódico 0,1 *M* SV com sulfato de zinco 0,1 *M* SV até mudança para rosa. Cada mL de edetato dissódico 0,1 *M* SV equivale a 12,195 mg de AlPO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

FOSFATO DE AMÔNIO DIBÁSICO

Ammonii hydrogenophosphas

(NH₄)₂HPO₄; 132,06
fosfato de amônio dibásico; 04277
Sal de amônio do ácido fosfórico (2:1)
[7783-28-0]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 102,0% de (NH₄)₂HPO₄.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou cristais, brancos ou quase brancos.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon amônio (5.3.1.1).

B. A solução a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.9.1). 7,6 a 8,2. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 1,22 g da amostra. No máximo, 0,03% (300 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 0,8 g da amostra. No máximo, 0,15% (1500 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água. No máximo, 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,6 g da amostra em 40 mL de água. Titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV determinando o ponto final potenciometricamente no pH 4,6. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 13,206 mg de (NH₄)₂HPO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tamponante, agente sequestrante.

FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DI-HIDRATADO

Calcii hydrogenophosphas dihydricus

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 172,09

fosfato de cálcio dibásico di-hidratado; 04278

Sal de cálcio do ácido fosfórico hidratado (1:1:2)

[7789-77-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. 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, utilizando aquecimento, em mistura de 5 mL de ácido clorídrico 3 M e 5 mL de água. Adicionar, gota a gota, sob agitação, 2,5 mL de hidróxido de amônio 6 M e adicionar 5 mL de oxalato de amônio SR. Produz-se precipitado branco.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de ácido nítrico diluído. Aquecer a solução a 70 °C, adicionar 2 mL de solução recentemente preparada 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 e filtrar, se necessário. Adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. A 10 mL dessa solução, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico diluído SR. A outra alíquota de 10 mL da mesma solução, adicionar 0,5 mL de água. Após 15 minutos, qualquer opalescência na alíquota adicionada de ácido não é mais intensa que a obtida com a alíquota adicionada de água.

Carbonatos. Misturar 0,5 g da amostra com 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e adicionar 1 mL de ácido clorídrico. Não se observa efervescência.

Fosfatos monocálcico e tricálcico. Dissolver 2 g da amostra em 30 mL de ácido clorídrico M SV, adicionar 20 mL de água e 0,05 mL de alaranjado de metila SI. Titular o excesso de ácido clorídrico M SV com hidróxido de sódio M SV. O consumo de ácido clorídrico M SV está entre 11 mL e 12,5 mL.

Substâncias insolúveis em ácido. Aquecer 5 g da amostra com mistura de 40 mL de água e 10 mL de ácido clorídrico, até máxima solubilização, e completar o volume para 100 mL com água. Se um resíduo insolúvel aparecer, filtrar em papel de filtro quantitativo, lavar com água quente, até a reação para cloretos ser negativa. Incinerar o resíduo e o papel de filtro a 600 ± 50 °C, por uma hora. No máximo, 0,2%.

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do

precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 20 mL dessa solução e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,42 g da amostra em mistura de 3 mL de ácido nítrico e 20 mL de água. Diluir para 50 mL com água. Utilizar 5 mL dessa solução. No máximo, 0,25% (2500 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 5 mL dessa solução e prosseguir conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo, 0,04% (400 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver, tanto quanto possível, por meio de aquecimento, 1,3 g da amostra em 3 mL de ácido clorídrico 3 M, resfriar e diluir para 50 mL com água. Determinar em 25 mL dessa solução. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 0,8 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 15 mL dessa solução. No máximo, 0,5% (5000 ppm).

(5.2.9.1) Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar entre 800 °C e 825 °C até peso constante. Entre 24,5% e 26,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra, dissolver em mistura de 2,5 mL de ácido clorídrico SR e 5 mL de água. Adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,1 M SV e diluir a 200 mL com água. Neutralizar com hidróxido de amônio e adicionar 10 mL de solução tampão cloreto de amônio pH 10,7 e aproximadamente 50 mg de negro de eriocromo T. Titular o excesso de edetato dissódico com sulfato de zinco 0,1 M SV até coloração violeta. Realizar ensaio em branco. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 17,209 mg de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento de cálcio.

FOSFATO DE CÁLCIO TRIBÁSICO

Tricalcii phosphas

$\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$; 502,31
fosfato de cálcio tribásico; 00203
Hidroxifosfato de cálcio
[12167-74-7]

Fosfato de cálcio tribásico consiste de uma mistura variável de fosfatos de cálcio. Contém, no mínimo, 35,0% e, no máximo, 40,0% de Ca (40,08).

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco e insípido.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácido clorídrico e de ácido nítrico. Praticamente insolúvel em ácido acético.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de solução de ácido nítrico a 25% (v/v). A solução satisfaz às reações do íon fosfato (**5.3.1.1**).

B. Satisfaz às reações do íon cálcio (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Bário. Pesar 0,5 g da amostra. Adicionar 10 mL de água, aquecer, adicionar ácido clorídrico, gota a gota, até obter solução e adicionar duas gotas do ácido em excesso. Filtrar e adicionar ao filtrado 1 mL de solução aquosa de sulfato de potássio 1% (p/v). A solução obtida deve permanecer límpida.

Substâncias insolúveis em ácido. Dissolver 5 g da amostra em uma mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 30 mL de água. Filtrar, lavar o resíduo com água e secar em estufa a 105 °C, até peso constante. A massa do resíduo é, no máximo, 10 mg (0,2%).

Arsênio (5.3.2.5). Adicionar 0,75 g da amostra a 20 mL de água. Adicionar ácido clorídrico até completa dissolução e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Adicionar 0,25 g da amostra a 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido nítrico, agitar até dissolução e diluir para 40 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,14% (1400 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico diluído. Filtrar, se a preparação não se apresentar límpida. Adicionar amônia diluída, lentamente, até formação de precipitado. Dissolver o precipitado em ácido clorídrico diluído e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 5 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo, 0,04% (400 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 0,6667 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico a 10% (p/v) e aquecer em banho-maria durante cinco minutos. Diluir com água para 25 mL e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Adicionar 0,15 g da amostra a 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico até completa dissolução e diluir para 40 mL com água. No máximo, 0,8% (8000 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar em mufla a 800 ± 25 °C até peso constante. No máximo, 8,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em mistura de 1 mL de ácido clorídrico SR e 5 mL de água. Adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,1 M e completar o volume para 200 mL com água. Ajustar o pH da solução para 10,0 com amônia e adicionar 10 mL de tampão cloreto de amônio pH 10,0. Utilizar negro de eriocromo T SI como indicador. Titular o excesso de edetato dissódico 0,1 M com sulfato de zinco 0,1 M SV até viragem do indicador de azul para violeta. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M equivale a 4,008 mg de Ca.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

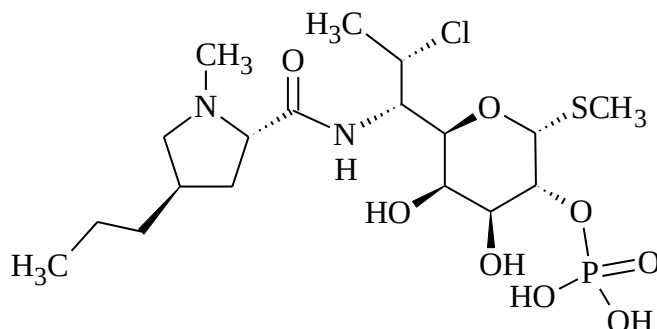
Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento e adjuvante farmacotécnico.

FOSFATO DE CLINDAMICINA

Clindamycini phosphas



$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$; 504,96

fosfato de clindamicina; 02232

2-(Di-hidrogenofosfato) de 7-cloro-6,7,8-tridesoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil] carbonil]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octopiranosídeo de metila [24729-96-2]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, ligeiramente higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +115 a +130, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato de clindamicina SQR, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro da amostra não se apresente idêntico ao do padrão, dissolver, separadamente, a amostra e o padrão em água, evaporar até a secura sob pressão reduzida, dessecar a 105 °C por duas horas e repetir o teste com os resíduos.

B. Aquecer, sob refluxo, 0,1 g da amostra com mistura de 5 mL de solução concentrada de hidróxido de sódio SR e 5 mL de água, por 90 minutos. Resfriar. Acrescentar 5 mL de ácido nítrico. Extrair com três porções de 15 mL de cloreto de metileno. Filtrar a camada aquosa. O filtrado satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em água, com aquecimento, se necessário. Resfriar e completar o volume para 25 mL com água. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 3,5 a 4,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,1 mL/minuto.

Eluente A: mistura de acetonitrila e tampão fosfato de sódio monobásico a 1,36% (p/v) (21:79) pH 6,0 ajustado com solução de hidróxido de potássio 45% p/v.

Eluente B: mistura de acetonitrila e tampão fosfato de sódio monobásico a 1,36% (p/v) (60:40) pH 6,0 ajustado com solução de hidróxido de potássio 45% p/v.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 13	100	0	isocrática
13 - 18	100 → 50	0 → 50	gradiente linear
18 - 39	50	50	gradiente linear

Solução (1): dissolver 30 mg da amostra em *Eluente A* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 30 mg de fosfato de clindamicina SQR em *Eluente A* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 20 mL com *Eluente A*. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com *Eluente A*.

Solução (4): dissolver 3,0 mg de fosfato de clindamicina para adequação do sistema SQR (contendo as impurezas B, E, F, G, I, J, K e L) e diluir para 10 mL em *Eluente A*.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL das *Soluções (2)* e *(4)*. Os tempos de retenção relativos ao fosfato de clindamicina, cujo tempo de retenção é de cerca de doze minutos, são cerca de 0,15 para a impureza F (2-fosfato de lincomicina (metil 6,8-dideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-2-O-fosfono-1-tio-D-eritro-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 0,19 para a impureza G (2,4-fosfatidil lincomicina (metil 6,8-dideoxi-2,4-O-(hidroxifosforil)-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-1-tio-D-eritro-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 0,34 para a impureza I (2,4-bisfosfato de clindamicina (metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-4-etil-1-metilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-2,4-di-O-fosfono-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 0,45 para a impureza B (2-fosfato de clindamicina B (metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-4-etil-1-metilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-2-O-fosfono-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 0,64 para a impureza L (2-fosfato de 7-epiclindamicina (metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-2-O-fosfono-1-tio-D-eritro-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 1,20 para impureza J (análogo propilideno de 2-fosfato de clindamicina (metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S)-1-metil-4-propilidenopirrolidina-2-il]carbonil]amino]-2-O-fosfono-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosídeo)), 1,73 para a impureza E (clindamicina (metil 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidina-2-il]carbonil]amino]-1-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosídeo)) e 1,9 para a impureza K (pirofosfato de diclindamicina (2,2'-oxibis(hidroxifosforil)bis[metil-7-cloro-6,7,8-

trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]-1-tio-L-treo-a-D-galactooctopiranosídeo])). A resolução entre os picos da impureza G e impureza F é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1) e (3)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Determinar a porcentagem de cada uma das impurezas encontradas na *Solução amostra* em relação à concentração de fosfato de clindamicina na *Solução (3)*. No máximo, 1,0% de impureza B, 0,5% de impureza E, 0,5% de impureza F, 0,2% de impureza G, 0,2% de impureza I, 0,2% de impureza J e 0,2% de impureza K. No máximo, 0,1% para outra impureza individual. No máximo, 2,0% do total de impurezas encontradas. Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,05 vezes a área sob o pico principal obtido na *Solução (3)*.

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,25 g da amostra. No máximo, 6,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração por membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,6 UE/mg de fosfato de clindamicina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 200 mL de acetonitrila e 800 mL de fosfato de potássio monobásico a 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 com ácido fosfórico.

Solução amostra: transferir 75 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 3 mg/mL.

Solução de resolução: dissolver 5 mg de cloridrato de lincomicina SQR e 15 mg de cloridrato de clindamicina SQR em 5 mL da *Solução padrão* e completar o volume para 100 mL com a *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O doseamento será válido somente se o pico de cloridrato de lincomicina estiver separado do pico do solvente. A resolução entre os picos de fosfato de clindamicina e cloridrato de clindamicina é, no mínimo, 6,0. O fator de cauda para o pico de fosfato de clindamicina é, no máximo, 1,5.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano; antiprotozoário.

FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de clindamicina ($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool metílico, tolueno e amônia 18 M (70:30:1,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de fosfato de clindamicina para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução (2): solução a 5 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio diluído SR. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,5 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,58 UE/mg de fosfato de clindamicina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de 250 mL de acetonitrila e 750 mL de fosfato de potássio monobásico 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 com ácido fosfórico.

Solução amostra: diluir volume da solução injetável na *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,15 mg/mL de clindamicina.

Solução padrão: solução a 0,18 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel*.

Solução resolução: solução contendo 0,12 mg/mL de cloridrato de lincomicina SQR e 0,24 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de cloridrato de lincomicina e fosfato de clindamicina é, no mínimo, 7,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. Cada mg de fosfato de clindamicina ($C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$) equivale a 0,8416 mg de clindamicina ($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$).

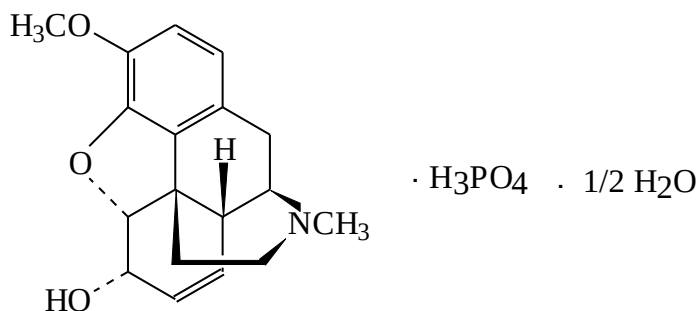
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FOSFATO DE CODEÍNA
Codeini phosphas



C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄·½ H₂O; 406,37

fosfato de codeína hemi-hidratado; 10802

Fosfato de (5α,6α)-7,8-dideidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol.
 [41444-62-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,5% de C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -98 a -102, em relação à substância dessecada. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. Os testes de identificação B. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato de codeína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Diluir 25 mL de uma solução da amostra a 0,04% (p/v) em água, em balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sódio *M* e completar o volume com água. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, há máximo em 284 nm. A absorvância em 284 nm é de, aproximadamente, 0,38.

C. Satisfaz às reações de fosfato (5.3.1.1).

D. Satisfaz às reações de alcaloides (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 4% (p/v).

Acidez. Dissolver 0,1 g da amostra em 20 mL de água e titular com hidróxido de sódio 0,01 M SV até pH 5,4, determinado com auxílio de potenciômetro. No máximo, 1 mL de hidróxido de sódio 0,01 M SV é requerido para promover a mudança do pH.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool etílico absoluto, cicloexano e hidróxido de amônio (72:30:6), 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 álcool etílico absoluto.

Solução (2): diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool etílico absoluto.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool etílico absoluto.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar na câmara de revelação. Pulverizar a placa com uma solução de 3 mL de ácido cloroplático a 10% (v/v), 97 mL de água e 100 mL de iodeto de potássio a 6% (p/v). Examinar a placa. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2,0%) e nenhuma outra mancha tem intensidade superior ao da *Solução (3)* (1,0%).

Limite de morfina. Dissolver 0,05 g de ferrocianeto de potássio em 10 mL de água e adicionar uma gota de cloreto férrico SR e 1 mL da solução amostra a 1% (p/v) em água. Não produz coloração azul imediatamente.

Cloretos. Acidificar 10 mL da solução amostra a 1% (p/v), em água, com ácido nítrico e adicionar algumas gotas de nitrato de prata 0,1 M. Nenhuma opalescência é produzida de imediato.

Sulfatos. A 10 mL da solução amostra a 1% (p/v) em água, adicionar algumas gotas de cloreto de bário a 12% (p/v). Nenhuma turbidez é produzida imediatamente.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,5 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No mínimo, 1,5% e, no máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não-aquoso (5.3.4.5)*. Dissolver 0,35 g da amostra previamente dessecada em 10 mL de anidrido acético e 20 mL de dioxano. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando 0,05 mL de cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 39,737 mg de $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agonista dos receptores opióides; analgésico.

FOSFATO DE SÓDIO DIBÁSICO

Natrii hydrogenophosphas

Na_2HPO_4 ; 141,96
fosfato de sódio dibásico; 00207
Sal de sódio do ácido fosfórico (2:1)
[7558-79-4]

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 159,97
fosfato de sódio dibásico monoidratado; 11657
Sal dissódico do ácido fosfórico monoidratado (2:1:1)
[118830-14-1]

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 177,99
fosfato de sódio dibásico di-hidratado; 00209
Sal dissódico do ácido fosfórico di-hidratado (2:1:2)
[10028-24-7]

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 268,07
fosfato de sódio dibásico heptaidratado; 00211
Sal dissódico do ácido fosfórico heptaidratado (2:1:7)
[7782-85-6]

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$; 358,14
fosfato de sódio dibásico dodecaidratado; 00210
Sal de sódio do ácido fosfórico dodecaidratado (2:1:12)
[10039-32-4]

Fosfato de sódio dibásico é anidro ou contém uma, duas, sete ou doze moléculas de água de hidratação. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de Na_2HPO_4 , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Anidro: Pó incolor ou branco, higroscópico. Di-hidratado: pó branco ou quase branco, ou cristais incolores. Heptaidratado: Sal granular incolor ou branco, que efloresce em ar seco e quente. Dodecaidratado: cristais incolores, transparentes, muito eflorescentes.

Solubilidade. Anidro e di-hidratado: Solúveis em água, praticamente insolúveis no álcool etílico. Heptaidratado: Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico. Dodecaidratado: muito solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução aquosa a 3% (p/v) satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

B. A solução aquosa a 3% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias insolúveis. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 5 g de Na_2HPO_4 em 100 mL de água quente, filtrar em cadinho de Gooch tarado, lavar o resíduo com água quente e dessecá-lo a 105 °C por duas horas. O peso do resíduo é, no máximo, 20 mg (0,4%).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar em solução contendo o equivalente a 187,5 mg de Na_2HPO_4 em 35 mL de água. No máximo, 0,0016% (16 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,6 g de Na_2HPO_4 . No máximo, 0,06% (600 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 2,1 g de Na_2HPO_4 em 50 mL de água e utilizar 24 mL da solução obtida para *Preparação amostra*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,6 g de Na_2HPO_4 . No máximo, 0,2% (2000 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar em estufa a 130 °C, até peso constante. No máximo, 5,0% para a forma anidra; entre 10,3% e 12,0% para a forma monohidratada; entre 18,5% e 21,5% para a forma di-hidratada; entre 43,0% e 50,0% para a forma heptaidratada e entre 55,0% e 64,0% para a forma dodecaidratada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, quantidade da amostra equivalente a 1 g de Na_2HPO_4 e dissolver em 40 mL de água. Adicionar, com auxílio de pipeta volumétrica, 15 mL de ácido clorídrico *M*. Titular potenciométricamente com hidróxido de sódio *M SV*, até ponto de inflexão próximo a pH 4,0 e anotar o volume gasto. Continuar a titulação até o segundo ponto de inflexão, próximo a pH 8,8. Realizar ensaio em branco, transferindo 15 mL de ácido clorídrico *M* com pipeta volumétrica e 40 mL de água para erlenmeyer e titulando potenciométricamente com hidróxido de sódio *M SV*. A diferença entre o volume de hidróxido de sódio *M SV* gasto no ensaio em branco e o volume gasto na titulação da amostra até o ponto de inflexão pH 4,0 é o *Volume A*. A diferença entre o volume de hidróxido de sódio *M SV* gasto entre os pontos de inflexão pH 4,0 e pH 8,8 é o *Volume B*. Se o *Volume A* for igual ou menor do que o *Volume B*, cada mL do *Volume A* de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 141,960 mg de Na_2HPO_4 . Se o *Volume A* for maior do que o *Volume B*, cada mL de $(2 \text{ Volume B}) - \text{Volume A}$ de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 141,960 mg de Na_2HPO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante.

FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO

Natrii dihydrogenophosphas

NaH_2PO_4 ; 119,98
fosfato de sódio monobásico; 00212
Sal de sódio do ácido fosfórico (1:1)
[7558-80-7]

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 137,99
fosfato de sódio monobásico monoidratado; 09331
Sal monossódico do ácido fosfórico monoidratado (1:1:1)
[10049-21-5]

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 156,01
fosfato de sódio monobásico di-hidratado; 00213
Sal de sódio do ácido fosfórico hidratado (1:1:2)
[13472-35-0]

Fosfato de sódio monobásico é anidro ou contém uma ou duas moléculas de água de hidratação. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 103,0% de NaH_2PO_4 , em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou cristais incolores ou brancos e levemente deliquescente.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução aquosa a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

B. A solução aquosa a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,1 a 4,5. Determinar em solução contendo o equivalente a 1 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 20 mL de água.

Substâncias insolúveis. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 10 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 100 mL de água quente, filtrar em cadinho de Gooch tarado, lavar o resíduo com água quente e dessecar a 105 °C por duas horas. O peso do resíduo é, no máximo, 20 mg (0,2%).

Alumínio, cálcio e elementos relacionados. A solução contendo o equivalente a 1 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 10 mL de água não apresenta turbidez quando o meio é levemente alcalinizado com hidróxido de amônio 6 M, utilizando papel tornassol rosa.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar em solução contendo o equivalente a 0,375 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 35 mL de água. No máximo, 0,0008% (8 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em quantidade da amostra equivalente a 2,5 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. No máximo, 0,014% (140 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 1 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M e completar o volume para 25 mL com água. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,8 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. No máximo, 0,15% (1500 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,0% para a forma anidra; entre 10,0% e 15,0% para a forma monohidratada e entre 18,0% e 26,5% para a forma di-hidratada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver, com exatidão, cerca de 2,5 g da amostra em 10 mL de água fria e adicionar 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio fria. Titular com hidróxido de sódio M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador e mantendo a temperatura da solução entre 10 e 15 °C durante a titulação. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 119,980 mg de NaH_2PO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante.

FOSFATO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL

Solução oral de fosfato de sódio é uma solução contendo fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico ou fosfato de sódio dibásico e ácido fosfórico em água purificada. Contém, em 100 mL, no mínimo, 16,2 g e, no máximo, 19,8 g de fosfato de sódio dibásico heptaidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e, no mínimo, 43,2 g e, no máximo, 52,8 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

Densidade relativa (5.2.5). 1,333 a 1,366.

pH (5.2.19). Entre 4,4 e 5,2.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pipetar 25 mL de amostra, transferir para um balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com água. Transferir 25 mL dessa solução para um béquer de 250 mL, adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,5 M e 75 mL de água. Titular o excesso de base, potenciometricamente, com ácido clorídrico 0,5 M SV até o primeiro ponto de inflexão (em pH próximo a 9,2). O volume de ácido clorídrico 0,5 M gasto é o *Volume A*. Continuar a titulação até o segundo ponto de inflexão (pH próximo a 4,4) e registrar *Volume B*. Para a determinação do branco, transferir 15 mL de hidróxido de sódio 0,5 M para um béquer de 250 mL, adicionar 100 mL de água e titular imediatamente com ácido clorídrico 0,5 M SV. Registrar o volume do ácido clorídrico 0,5 M SV consumido (*Volume C*), em mL. Cada mL do volume (C-A) de ácido clorídrico 0,5 M equivale a 68,995 mg de fosfato de sódio monobásico monoidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e cada mL do volume de (BC) de ácido clorídrico 0,5 M SV equivale a 134,035 mg de fosfato de sódio dibásico heptaidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$).

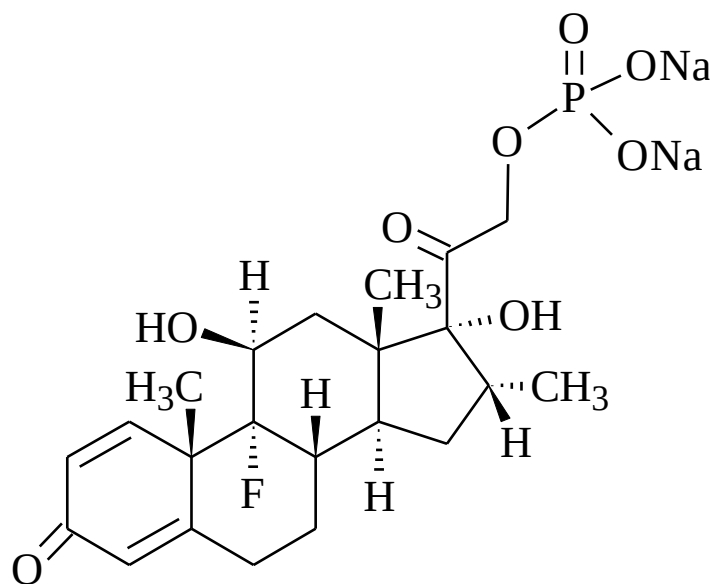
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA
Dexamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$; 516,41

fosfato dissódico de dexametasona; 02821

Sal de sódio de (11 β ,16 α)-9-fluor-11,17-di-hidroxi-16-metil-21-(fosfono-oxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (2:1)
 [2392-39-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, em relação à substância anidra, isenta de álcool etílico.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, muito higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico e em dioxano.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +75 a +83, em relação à substância anidra e isenta de álcool etílico. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato dissódico de dexametasona SQR, preparado de maneira idêntica. Se o espectro obtido no estado sólido mostrar diferenças, dissolver a substância a ser examinada e o fosfato dissódico de dexametasona SQR, separadamente, em um mínimo volume de álcool etílico, evaporar e secar em banho-maria. Registrar novos espectros usando os resíduos.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e água (180:15:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar 20 mg da amostra em um tubo de centrífuga. Adicionar 5 mL de solução de fosfatase alcalina, agitar vigorosamente e deixar em repouso por 30 minutos. Adicionar 5 mL de acetato de etila, agitar vigorosamente, centrifugar e utilizar a camada superior.

Solução (2): solução a 3 mg/mL de dexametasona SQR em acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. Dissolver 2 mg em 2 mL de ácido sulfúrico e misturar. Desenvolve-se coloração marrom amarelado em cinco minutos. Adicionar 10 mL de água e misturar. A coloração desaparece e a preparação permanece límpida.

D. Incinerar a amostra conforme descrito em *Resíduo por incineração (5.2.10)*. O resíduo obtido satisfaz às reações do íon sódio e do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25).

pH (5.2.19). 7,5 a 10,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 2,1 g de acetato de amônio em 650 mL de água, ajustar o pH para 3,8 com ácido acético e acrescentar 350 mL de álcool metílico.

Eluente B: dissolver 2,1 g de acetato de amônio em 300 mL de água, ajustar o pH para 4,0 com ácido acético glacial e acrescentar 700 mL de álcool metílico.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 3,5	90	10	isocrática
3,5 – 23,5	90 → 60	10 → 40	gradiente linear
23,5 – 34,5	60 → 5	40 → 95	gradiente linear
34,5 – 50	5	95	isocrática

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Eluente A* para obter solução a 1,0 mg/mL.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Eluente A*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 2 mg de fosfato dissódico de dexametasona SQR e 2 mg de fosfato sódico de betametasona (impureza B) em *Eluente A* e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 20 mg de fosfato dissódico de dexametasona para identificação de picos SQR (contendo as impurezas A, C, D, E, F e G) em *Eluente A* e diluir para 2 mL com o mesmo solvente.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL das *Soluções (3)* e *(4)*. Os tempos de retenção relativos ao fosfato dissódico de dexametasona, cujo tempo de retenção é de cerca de vinte e dois minutos, são cerca de 0,5 para a impureza C, cerca de 0,6 para impureza D, cerca de 0,8 para impureza E, cerca de 0,92 para impureza F, cerca de 0,95 para impureza B (fosfato de betametasona ou dihidrogenofosfato de 9-fluor-11b,17-dihidroxi-16b-metil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-21-il), cerca de 1,37 para impureza A (dexametasona ou 9-fluor-11b,17,21-trihidroxi-16a-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) e cerca de 1,41 para impureza G (ácido 9-fluor-11b,17-dihidroxi-16a-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17b-carboxílico). Para cada impureza C, D, E ou F, um ou mais diastereoisômeros de dihidrogenofosfato de (9-fluor-11b,17a-dihidroxi-16-metil-3,17-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17a-il)-metila (estereoquímica indefinida em C16 e C17a) ou dihidrogenofosfato de (9-fluor-11b,17-dihidroxi-16a-metil-3,17a-dioxo-D-homo-androsta-1,4-dien-17-il) metila (estereoquímica indefinida em C17) podem estar presentes. A resolução entre fosfato sódico de betametasona e fosfato dissódico de dexametasona é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. A área sob o pico da impureza A no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que cinco vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). A área sob o pico da impureza G no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que três vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,3%). A área sob o pico de cada uma das impurezas B, C, D, E e F no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que o dobro da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico do solvente e a sob o pico principal, não é maior que dez vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Não considerar picos com área inferior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Limite de álcool etílico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas, utilizando coluna capilar de 1 m de comprimento e 3,2 mm de diâmetro interno, preenchida com copolímero etilvinilbenzeno e divinilbenzeno com espessura de filme de 150 µm a 180 µm; temperatura da coluna de 150 °C, temperatura do injetor de 250 °C e temperatura do detector de 280 °C. Utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo de 30 mL/minuto.

Solução de padrão interno: diluir 1 mL de álcool *n*-propílico para 100 mL de água.

Solução (1): dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de *Solução de padrão interno* e diluir para 10 mL com água.

Solução (2): diluir 1 mL de álcool etílico para 100 mL com água. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com água.

Procedimento: injetar, separadamente, 2 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de álcool etílico na amostra a partir das respostas obtidas para a relação álcool etílico / álcool *n*-propílico com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*. No máximo, 1,5% (p/p) de álcool etílico.

Limite de íons fosfato. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Dissolver, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra em mistura de 10 mL de água e 5 mL de ácido sulfúrico *M*. Aquecer, se necessário. Adicionar 1 mL de solução de molibdato de amônio a 5% (p/v) em ácido sulfúrico 0,05 *M* e 1 mL de sulfato de 4-metilaminofenol SR. Completar o volume para 25 mL com água, homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando 5 mL da solução de fosfato de potássio monobásico a 0,01433% (p/v), ao invés da amostra, e os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 730 nm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância da solução da amostra não é maior que da solução padrão. No máximo, 1,0%.

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,2 g da amostra. No máximo, 10,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em água. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em água, até a concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 241 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder como descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (7 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 2 mL de ácido fosfórico com 520 mL de água. Ajustar a temperatura para 20 °C e ajustar o pH para 2,6 com solução de hidróxido de sódio. Misturar essa solução com 36 mL de tetraidrofurano e 364 mL de álcool metílico.

Solução amostra: dissolver 30 mg da amostra em *Fase móvel* e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 5 mL dessa solução para 50 mL com *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver 30 mg de fosfato dissódico de dexametasona SQR em *Fase móvel* e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 5 mL dessa solução para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução de resolução: dissolver 2 mg de dexametasona SQR (impureza A) e 2 mg de fosfato dissódico de dexametasona SQR em 2 mL de tetraidrofurano e diluir para 100 mL com *Fase móvel*. Diluir 5 mL dessa solução para 50 mL com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são de 1,0 para o fosfato dissódico de dexametasona, cujo tempo de retenção é de cerca de oito minutos, e 2,0 para a dexametasona. A resolução entre dexametasona e fosfato dissódico de dexametasona é, no mínimo, 6,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o triplo do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz.

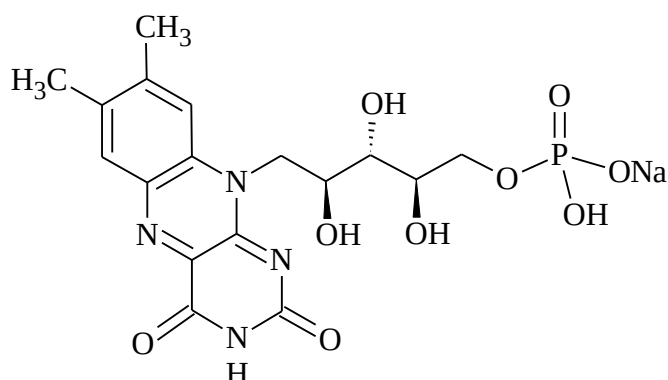
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatórios esteroides.

FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA
Riboflavini natrii phosphas



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$; 478,33

fosfato sódico de riboflavina; 07703

Sal de sódio de 5'-(di-hidrogenofosfato) de riboflavina (1:1)

[130-40-5]

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$; 514,36

fosfato sódico de riboflavina di-hidratado; 11222

Sal monossódico de 5'-(di-hidrogenofosfato) de riboflavina di-hidratado

[6184-17-4]

Mistura contendo riboflavina 5'-(hidrogenofosfato de sódio) como principal componente e outros monofosfatos sódicos de riboflavina. Contém, no mínimo, 73,0% e, no máximo, 79,0% de riboflavina ($C_{17}H_{20}N_4O_6$), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, amarelo ou laranja-amarelado, higroscópico.

Solubilidade. Solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +38 a +43. Determinar em solução a 1,2% (p/v) em ácido clorídrico 5 M.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 7,0 há máximo em 266 nm. A absorvância em 266 nm é entre 0,58 e 0,64.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução (3)*.

C. Transferir 10 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com hidróxido de sódio SR e completar o volume com o mesmo solvente. Expor 1 mL dessa solução à luz ultravioleta (254 nm) por cinco minutos. Acidificar a solução com ácido acético, utilizando papel de tornassol azul

como indicador. Agitar com 2 mL de cloreto de metileno. A fase inferior da mistura apresenta fluorescência amarela.

D. A 0,5 g da amostra, adicionar 10 mL de ácido nítrico e evaporar, em banho-maria, até secura. Aquecer o resíduo até adquirir coloração branca, dissolver em 5 mL de água e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1) e às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 266 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e fosfato de potássio monobásico a 0,735% (p/v) (15:85).

Solução (1): transferir, quantitativamente, 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 dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (2): dissolver, quantitativamente, cerca de 60 mg de riboflavina SQR em 1 mL de ácido clorídrico e diluir para 250 mL com água. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (3): dissolver, quantitativamente, cerca de 0,1 g de fosfato sódico de riboflavina SQR em 50 mL de água e diluir para 100 mL com *Fase móvel*. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)*. Registrar o cromatograma até a completa eluição do pico correspondente à riboflavina. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para riboflavina 3',4'-difosfato; 0,3 para riboflavina 3',5'-difosfato; 0,5 para riboflavina 4',5'-difosfato; 0,7 para riboflavina 3'-monofosfato; 0,9 para riboflavina 4'-monofosfato; 1,0 para riboflavina 5'-monofosfato; e 2,0 para riboflavina. A resolução entre riboflavina 4'-monofosfato e riboflavina e 5'-monofosfato no cromatograma obtido com a *Solução (3)* é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob o pico referente à riboflavina 5'-monofosfato é, no máximo, 1,5%

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µL da *Solução (1)*, *Solução (2)* e *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de riboflavina livre e de difosfatos de riboflavina na amostra a partir das áreas sob os picos no cromatograma obtido com as *Soluções (1)*, (2) e (3). No máximo, 6,0% de riboflavina livre e 6,0% de difosfatos de riboflavina, em relação à substância dessecada.

Limite de lumiflavina. Agitar 35 mg da amostra com 10 mL de cloreto de metileno, recentemente preparado, por cinco minutos e filtrar. A absorvância (5.2.14) da solução resultante, em 440 nm, utilizando cloreto de metileno para ajuste do zero, é de, no máximo, 0,025.

Limite de fosfato livre. Dissolver 0,3 g da amostra em água, diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075

M. Homogeneizar. Preparar solução padrão de maneira similar utilizando 10 mL de fosfato de potássio monobásico a 0,0044% (p/v), 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075 M. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 700 nm (5.2.14). Utilizar mistura de 10 mL de água, 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075 M para ajuste do zero. A absorvância da solução amostra não é superior à da solução padrão. No máximo, 1,0%.

Metais pesados (5.3.2.3). Transferir 2 g da amostra para cadinho de sílica, adicionar, gota a gota, 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico. Aquecer, cuidadosamente, até aparecimento de fumaça branca e ignição da amostra. Resfriar. Extrair o resíduo com duas porções de 2 mL de ácido clorídrico. Evaporar os extratos até secura. Dissolver o resíduo com 2 mL de ácido acético diluído e diluir para 20 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por cinco horas. No máximo, 8,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 25,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 150 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido acético glacial e diluir para 1000 mL com água. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 3,5 mL de acetato de sódio a 1,4% (p/v) e completar o volume com água. Medir a absorvância da solução em 444 nm. Utilizar mistura de água e acetato de sódio a 1,4% (p/v) (93:7) para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{17}H_{20}N_4O_6$ na amostra considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 328$, em 444 nm.

B. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Espectrofotometria de fluorescência (5.2.15)*. Dissolver, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra em 20 mL de piridina e 75 mL de água, e diluir para 1000 mL com água. Preparar, de maneira idêntica, solução padrão de riboflavina SQR na concentração de 35 µg/mL. Transferir 10 mL de cada solução para balões volumétricos de 1000 mL. Adicionar ácido sulfúrico 0,05 M até ajuste de pH entre 5,9 e 6,1 (aproximadamente 4 mL) e completar o volume com água. Medir as intensidades de fluorescência das soluções resultantes em fluorímetro, em comprimento de onda de excitação de 440 nm e emissão de 530 nm. Calcular o teor de $C_{17}H_{20}N_4O_6$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

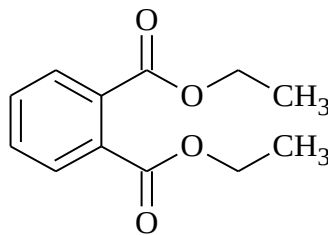
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Componente da vitamina B.

FTALATO DE ETILA
Ethylis phthalas

$C_{12}H_{14}O_4$; 222,24

ftalato de etila; 09828

Éster 1,2-dietílico do ácido 1,2-benzenodicarboxílico
[84-66-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{14}O_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Líquido oleoso, incolor ou ligeiramente amarelado. Temperatura de ebulição (5.2.3): em cerca de 295 °C.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, miscível com álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,117 a 1,121. Determinar a 20 °C.

Índice de refração (5.2.6): 1,500 a 1,505. Determinar a 20 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa entre placas de cloreto de sódio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ftalato de etila SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação examinada é límpida (5.2.25) e não é mais corada que a solução descrita a seguir (5.2.12). Misturar 24 mL da *Solução base de cloreto férrico*, 6 mL da *Solução base de cloreto cobaltoso* e 70 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v). Transferir 12,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico a 1% (p/v).

Acidez. Dissolver 20 g da amostra em 50 mL de álcool etílico previamente neutralizado. Adicionar 0,2 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar a solução.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna de vidro de 2 m de comprimento e

2 mm de diâmetro interno, com fase estacionária preenchida com terra diatomácea silanizada para cromatografia a gás, impregnada com 3% de polimetilfenilsiloxano, partículas de 150 µm a 180 µm, e nitrogênio para cromatografia como gás de arraste, com fluxo de 30 mL/minuto. Manter a temperatura da coluna em 150 °C e a temperatura do injetor e do detector em 225 °C.

Solução padrão interno: dissolver 60 mg de naftaleno em cloreto de metileno e diluir até 20 mL com o mesmo solvente.

Solução (1): dissolver 1,0 g da amostra em cloreto de metileno e diluir para 20 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 1,0 g da amostra em cloreto de metileno, adicionar 2 mL da *Solução padrão interno* e diluir até 20 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): a 1 mL da *Solução (1)*, adicionar 10 mL da *Solução padrão interno* e diluir até 100 mL com cloreto de metileno.

Injetar separadamente 1 µL de cada uma das soluções no cromatógrafo gasoso. Deixar em eluição por três vezes o tempo de retenção do ftalato de etila. A ordem de eluição esperada é naftaleno seguido do ftalato de etila. A resolução entre os picos de ftalato de etila e naftaleno no cromatograma obtido com a *Solução (1)* é maior que 10. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhum pico deverá ter o mesmo tempo de retenção do que aquele obtido com a *Solução padrão interno*.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução (3)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a razão - entre a área sob o pico do ftalato de etila e a área sob o pico do naftaleno obtido no cromatograma com a *Solução (3)*; calcular a razão entre a soma das áreas sob quaisquer picos, exceto a sob o pico principal e a sob o padrão interno, e a área sob o pico do naftaleno no cromatograma obtido com a *Solução (2)*. A razão é, no máximo, 1,0%.

Água (5.2.20.1). Determinar em 5 g da amostra. No máximo, 0,2%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,75 g da amostra e transferir para erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 25 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV e algumas pérolas de vidro. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por uma hora. Adicionar 1 mL de fenolftaleína SI e titular imediatamente com ácido clorídrico 0,5 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Calcular o volume de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV utilizado na saponificação. Cada mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV equivale a 55,560 mg de C₁₂H₁₄O₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

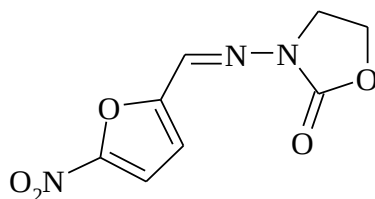
Em recipientes bem fechados, completamente cheios, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico.

FURAZOLIDONA*Furazolidonum* $C_8H_7N_3O_5$; 225,16

furazolidona; 04343

3-[[5-nitro-2-furanyl]-metileno]amino]-2-oxazolidona

[67-45-8]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_8H_7N_3O_5$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino amarelo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de furazolidona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em água, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de furazolidona SQR.

C. Adicionar, aproximadamente, 50 mg da amostra em 10 mL de uma mistura recém preparada de dimetilformamida e hidróxido de potássio etanólico a 0,5 M (90:10). A solução desenvolve coloração púrpura, passando para coloração azul intensa imediatamente. Após 10 minutos, desenvolve coloração púrpura novamente.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 100 °C por uma hora. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo, 0,25%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 250 mL, dissolver em dimetilformamida e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Preparar solução padrão na

mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 367 nm, utilizando mistura de dimetilformamida e água (1:50) para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_8H_7N_3O_5$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

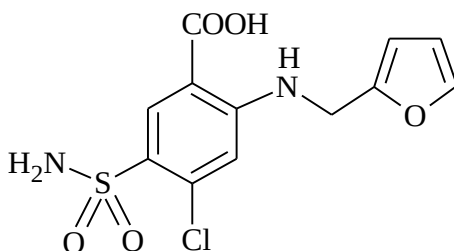
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano; antiprotozoário.

FUROSEMIDA***Furosemidum***

$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$; 330,75

furosemida; 04361

Ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzoico
[54-31-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções aquosas 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. . No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de furosemida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximos em 228 nm, 271 nm e 333 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de furosemida SQR. As absorvâncias das soluções em 271 nm, não diferem mais que 3%, quando calculadas em relação à substância dessecada.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução (4)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 238 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto. Proteger as soluções da luz direta.

Fase móvel: dissolver 2,0 g de fosfato de potássio monobásico e 2,5 g de cetrimida em 700 mL de água, ajustar o pH para 7,0 com amônia e adicionar 300 mL de álcool propílico.

Solução (1): dissolver 50 mg de amostra em *Fase móvel* e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 2 mg de substância relacionada A em *Fase móvel*, adicionar 2,0 mL da *Solução (1)* e diluir para 20 mL com o mesmo solvente. Diluir 0,5 mL dessa solução para 20 mL com *Fase móvel*.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Fase móvel*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com *Fase móvel*.

Solução (4): dissolver 2 mg de furosemida para identificação de pico (SQR) (contendo as impurezas C e D) em 2 mL de *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL das *Soluções (2), (3) e (4)*. Os tempos de retenção relativos à furosemida, cujo tempo de retenção é de cerca de nove minutos, são cerca de 0,5 para a impureza C (ácido 2-amino-4-cloro-5-sulfamoilbenzoico), cerca de 0,8 para impureza A (ácido 2-cloro-4-[(furan-2-ilmetil)amino]-5-sulfamoilbenzoico) e cerca de 1,5 para impureza D (ácido 2,4-bis[(furan-2-ilmetil)amino]-5-sulfamoilbenzoico). A resolução entre o pico da furosemida e impureza A é, no mínimo, 4,0. A relação sinal-ruído é, no mínimo, 40 para o pico principal obtido com a *Solução (3)*.

Procedimento: injetar, separadamente, replicatas de 20 µL das *Soluções (1) e (3)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Para fins de determinação dos limites, utilizar os seguintes fatores de correção como multiplicadores das áreas correspondentes às respectivas impurezas: 1,4 para impureza C e 2,0 para a impureza D. A área sob o pico relativo à impureza C, obtido com a *Solução (1)*, é, no máximo, o dobro da área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,2%). A área sob o pico relativo à impureza D, obtido com a *Solução (1)* e corrigida, é, no máximo, 1,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,15%). A área sob o pico relativo à cada uma das demais impurezas, obtidos com a *Solução (1)*, é, no máximo, igual a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,1%). O total de impurezas é, no máximo, cinco vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

Cloretos (5.3.2.1). A 1 g da amostra, adicionar uma mistura de 0,2 mL de ácido nítrico e 30 mL de água. Agitar durante cinco minutos, deixar em repouso durante 15 minutos e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). A 2 g da amostra, adicionar uma mistura de 0,2 mL de ácido acético e 30 mL de água. Agitar durante cinco minutos, deixar em repouso por 15 minutos e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. No máximo, 0,03% (300 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar a 105 °C, por três horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 20 mL de dimetilformamida, adicionar 0,2 mL de solução de azul de bromotimol a 1% (p/v) em dimetilformamida e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 33,075 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

No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 320 nm, da solução final obtida em *Doseamento*, há máximos de absorção em 228 nm e 271 nm.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar, separadamente, cada comprimido, e triturar. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar hidróxido de sódio 0,1 M, agitar, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar, transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 271 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ no comprimido, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$, em 271 nm.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 5,8, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 271 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de furosemida SQR na concentração de 0,0008% (p/v) preparada com o mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Aminas aromáticas primárias livres. Pulverizar os comprimidos e pesar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de furosemida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL, com auxílio de álcool metílico. Agitar, completar o volume com álcool metílico, 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. Paralelamente, realizar ensaio em branco, substituindo 1 mL do filtrado por 1 mL de metanol. Realizar imediatamente a leitura da absorvância, em 530 nm. A absorvância obtida é, no máximo, 0,20.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó, equivalente a 0,2 g de furosemida, para balão volumétrico de 500 mL com auxílio de 300 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5 mL do filtrado para 250 mL com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm **(5.2.14)**, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$, em 271 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

FUROSEMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir 5 mL da solução para 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 220 nm a 340 nm, há máximos em 228 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de furosemida SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 8,0 a 9,3.

ENSAIOS DE PUREZA

Aminas primárias aromáticas livres. Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 40 mg de furosemida para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no ensaio de *Aminas primárias aromáticas livres* da monografia de *Furosemida*, a partir de “Pipetar 1 mL do filtrado...”. A absorvância obtida é, no máximo, 0,20.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 3,6 UE/mg de furosemida.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pipetar volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir 5 mL para 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando solução hidróxido de sódio 0,1 M. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ na solução injetável a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 580$, em 271 nm, em hidróxido de sódio 0,1 M.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger as soluções da exposição à luz. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, tetraidrofurano e ácido acético glacial (70:30:1).

Diluyente: diluir 22 mL de ácido acético glacial em mistura de água e acetonitrila (50:50), completar o volume para 1000 mL e homogeneizar.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de furosemida SQR no *Diluyente* e diluir sucessivamente de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

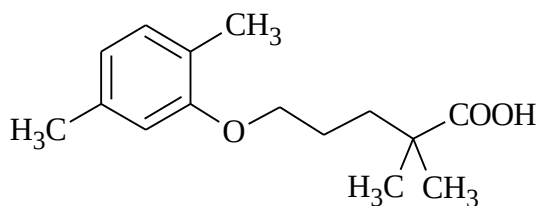
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

GENFIBROZILA
Gemfibrozilum

C₁₅H₂₂O₃; 250,33

genfibrozila; 04421

Ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico
[25812-30-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₅H₂₂O₃, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco, ceroso.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 58 °C a 61 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de genfibrozila SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 10 mL de ácido acético glacial e 750 mL de álcool metílico para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução (1): dissolver quantidades pesadas com exatidão de genfibrozila SQR, ácido 5-[2,5-dimetil-4-(1-propenil) fenoxi]-2,2-dimetilpentanoico (Impureza A) SQR e 2,5-dimetilfenol em *Fase móvel*, de modo a obter solução com concentrações em torno de 0,2 mg/mL, 0,05 mg/mL e 0,05 mg/mL, respectivamente.

Solução (2): transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg de genfibrozila SQR e 10 mg de Impureza A SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 50 mL de álcool metílico, completar o

volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (3): transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em *Fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,35 para 2,5-dimetilfenol, 1,0 para genfibrozila e 2,1 para a Impureza A. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µL das *Soluções (2) e (3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente à genfibrozila e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à impureza A no cromatograma obtido com a *Solução (3)* não é maior que a área sob o pico correspondente à impureza A obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A área sob o pico correspondente ao 2,5-dimetilfenol no cromatograma obtido com a *Solução (3)* não é maior que a área sob o pico correspondente ao 2,5-dinitrofenol obtido com a *Solução (2)* (0,1%). Nenhum outro pico no cromatograma obtido com a *Solução (3)* possui área maior que a área obtida com as impurezas já descritas (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (3)*, exceto a sob o pico do solvente e sob o pico principal, não é maior que cinco vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Determinar em 1 g de amostra utilizando o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 1,5 g da amostra. No máximo, 0,25%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 10 mL de ácido acético glacial e 800 mL de álcool metílico para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de genfibrozila SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente.

Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução de resolução: preparar solução a 0,2 mg/mL de genfibrozila e 0,05 mg/mL de 2,5-dimetilfenol em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre genfibrozila e 2,5-dimetilfenol é, no mínimo, 8,0. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{15}H_{22}O_3$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

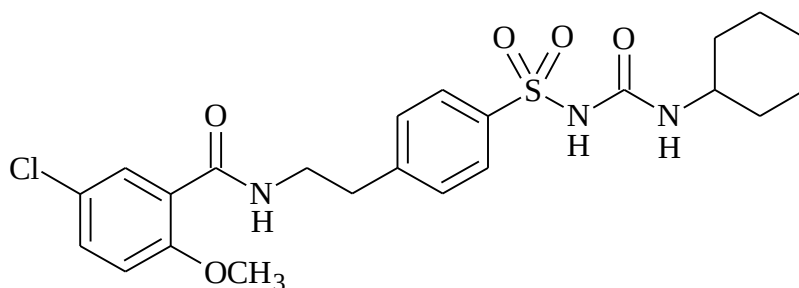
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antilipêmico.

GLIBENCLAMIDA
Glibenclamidum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$; 494,00

glibenclamida; 04451

5-Cloro-*N*-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino] sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida
[10238-21-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool metílico e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 169 °C a 174 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de glibenclamida SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos se apresentarem diferentes, umedecer separadamente a amostra e a SQR em álcool metílico, triturar, dessecar entre 105 °C e 110 °C e obter novos espectros com os resíduos.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (3)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução (1)*.

C. Misturar 0,2 g da amostra com 0,25 g de carbonato de sódio anidro e 0,25 g de carbonato de potássio anidro. Incinerar a mistura por 10 minutos, esfriar, adicionar ao resíduo 10 mL de água quente, agitar por um minuto e filtrar. O filtrado satisfaz às reações dos íons cloreto e às do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 1% (p/v) da amostra em álcool etílico, preparada com auxílio de aquecimento, é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm) com base desativada, mantida à temperatura de 35 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Eluente A: misturar 20 mL de solução de trietilamina a 101,8 g/L, recentemente destilada e com pH previamente ajustado para 3,0 com ácido fosfórico, com 50 mL de acetonitrila. Diluir para 1000 mL com água e homogeneizar.

Eluente B: mistura de *Eluente A*, água e acetonitrila (20:65:915).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 15	45	55	isocrática
15 – 30	45 → 5	55 → 95	gradiente linear
30 – 40	5	95	isocrática
40 – 41	5 → 45	95 → 55	gradiente linear
41 – 55	45	55	isocrática

Solução (1): dissolver, com exatidão, cerca de 10 mg de glibenclamida SQR, cerca de 5 mg de impureza A (5-cloro-2-metoxi-N-(2-(4-sulfamoilfenil)etil)benzamida) da glibenclamida SQR e 5 mg de impureza B (metil((4-(2-((5-cloro-2-metoxibenzoil)amino)etil)fenil)sulfonil)carbamato) da glibenclamida SQR em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com álcool metílico e agitar.

Solução (2): dissolver, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra em álcool metílico, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e agitar.

Solução (3): diluir 2 mL da *Solução (2)* para 100 mL com álcool metílico. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico e agitar.

Solução (4): dissolver, com exatidão, cerca de 5 mg de gliclazida SQR em álcool metílico, adicionar 2 mL da *Solução (2)* e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com o mesmo solvente e agitar.

Os tempos de retenção relativos em relação à glibenclamida (tempo de retenção = cerca de cinco minutos) são cerca de 0,5 para impureza A, 0,6 para impureza B e 1,0 para a glibenclamida. A resolução entre glibenclamida e gliclazida é, no mínimo, 5,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL de cada solução, recentemente preparadas, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico da impureza A obtido com a *Solução (2)* não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (1)* (0,5%). A área sob o pico da impureza B obtido com a *Solução (2)* não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (1)* (0,5%). Qualquer área sob pico secundário obtido com a *Solução (2)* não é maior que a área sob o pico principal da *Solução (3)* (0,2%). Apenas duas áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (2)*, avaliados isoladamente e excluindo os picos das impurezas A e B, podem apresentar área maior que a metade da área sob o pico principal da *Solução (3)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a da glibenclamida, não é maior que 2,5 vezes a sob o pico

principal, obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,25 vezes a área sob o pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por seis horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de álcool etílico aquecido, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 49,400 mg de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico SR e diluir para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (45:55).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 22 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em local fresco.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante oral.

GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar em gral quantidade do pó equivalente a 20 mg de glibenclamida com 20 mL de mistura de cloreto de metileno e acetona (2:1). Filtrar, evaporar o filtrado até secura, à temperatura ambiente, e dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de glibenclamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de glibenclamida para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 4 mL de ácido clorídrico 0,5 M e agitar. Adicionar 100 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e agitar mecanicamente por mais 15 minutos. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Filtrar. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, há máximos em 275 nm e 300 nm.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 2,5 mL de água e aguardar a desintegração total do comprimido. Adicionar 15 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Nota: antes do teste, o meio de dissolução deve ser aquecido a 41 °C e desaerado, utilizando sistema de filtração sob vácuo, com agitação vigorosa. Manter a agitação por cerca de cinco minutos após o término da filtração no sistema, ainda sob vácuo. Filtrar as alíquotas do meio de dissolução utilizando membrana com porosidade de 0,45 µm, compatível com o meio de dissolução.

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,3; 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1 000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (45:55).

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, cicloexano, álcool etílico e ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar em gral quantidade do pó equivalente a 40 mg de glibenclamida com 20 mL de mistura de cloreto de metileno e acetona (2:1) e filtrar. Evaporar o filtrado até secar, em temperatura não excedente a 40 °C, sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo em 4 mL de mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Solução (2): solução a 0,24 mg/mL de glibenclamida SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Solução (3): solução a 10 mg/mL de glibenclamida SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2,4%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 300 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,0: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (47:53).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a cerca de 5 mg de glibenclamida para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de mistura de álcool metílico e água (10:1) e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 20 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de mistura de álcool metílico e água (10:1) e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

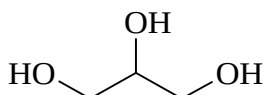
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

GLICEROL
Glycerolum

C₃H₈O₃; 92,09
glicerol; 04469
1,2,3-Propanotriol
[56-81-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₃H₈O₃, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido xaroposo, incolor ou quase incolor, límpido, higroscópico.

Solubilidade. Miscível com água e com álcool etílico, praticamente insolúvel em benzeno, clorofórmio, éter de petróleo, óleos graxos e óleos essenciais.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,25 a 1,26.

IDENTIFICAÇÃO

Misturar 1 mL da amostra e 0,5 mL de ácido nítrico. Acrescentar 0,5 mL de dicromato de potássio a 10,6% (p/v). Na superfície de contato, desenvolve-se um anel azul que, por 10 minutos, não se difunde na camada inferior.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Diluir 25 g da amostra para 50 mL com água isenta de dióxido de carbono. A preparação é límpida (5.2.25). Diluir 10 mL da solução obtida para 25 mL com água. A preparação é incolor (5.2.12).

Limite de compostos clorados. Em balão de fundo redondo adaptado a condensador, acrescentar 5 g da amostra e 15 mL de morfina. Aquecer, suavemente, sob refluxo, por três horas. Lavar o condensador com 10 mL de água. Recolher a água de lavagem no balão. Transferir para tubo de Nessler. Acidificar com ácido nítrico R, acrescentar 0,5 mL de nitrato de prata 0,5 M e diluir para 50 mL com água. Agitar. Preparar padrão, em tubo de Nessler, utilizando 15 mL de morfina, 10 mL de água e 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Prosseguir conforme descrito para a preparação amostra a partir de “Acidificar...”. Qualquer turvação desenvolvida na preparação amostra não é mais intensa que aquela obtida com a preparação padrão. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Acroleína, glicose e compostos amoniacaís. Misturar 5 mL da amostra e 5 mL de hidróxido de potássio 10% (p/v). Aquecer a 60 °C por cinco minutos. Não se desprendem vapores de amônia. Não se desenvolve coloração amarela.

Outras substâncias redutoras. Misturar 5 mL de amostra com 5 mL de hidróxido de amônio a 10% (p/v) e aquecer a 60 °C por cinco minutos. Adicionar, rapidamente, 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M, mantendo a ponta da pipeta acima do tubo, fazendo a solução cair diretamente sobre a solução sem tocar as paredes do tubo. Agitar e manter em local escuro por cinco 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 fenolftaleína SI e neutralizar com ácido sulfúrico 0,1 M. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,2 M. Aquecer sob refluxo, por cinco minutos, esfriar e titular com ácido sulfúrico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco utilizando 140 mL de água, recentemente fervida. A diferença entre as titulações é, no máximo, 1,6 mL.

Sacarose. A 4 mL da amostra adicionar 6 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Aquecer por um minuto, esfriar e neutralizar com hidróxido de sódio SR, utilizando papel de tornassol como indicador. Adicionar 5 mL de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer à ebulição por um minuto. Não ocorre formação de precipitado vermelho-alaranjado.

Cloretos. A 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) adicionar 0,25 mL de ácido nítrico SR e 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M. Agitar. Não ocorre turvação.

Sulfatos. A 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) adicionar três gotas de ácido clorídrico SR e cinco gotas de cloreto de bário SR. Não ocorre turvação.

Arsênio (5.3.2.5). Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,00015% (1,5 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Misturar 4 g da amostra com 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir com água para 25 mL. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 5 g da amostra. No máximo, 0,01%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 45 mL de água. Adicionar 25 mL de mistura de ácido sulfúrico 0,1 M e periodato de sódio a 2,14% (p/v) (1:20) e deixar em repouso por 15 minutos, protegido da luz. Adicionar 5 mL de etilenoglicol a 50% (p/v) e deixar em repouso por 20 minutos, protegido da luz. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizando 0,5 mL de fenolftaleína SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 9,209 mg de $C_3H_8O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Umectante, solvente.

GLICEROL SUPOSITÓRIOS

Contém, no mínimo, 75,0% e, no máximo, 90,0% da quantidade declarada de $C_3H_8O_3$. Contém estearato de sódio.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver, sob aquecimento, 12 supositórios em 125 mL de água. Esfriar, adicionar 1,5 mL de ácido clorídrico e transferir a mistura para um funil de separação de 250 mL. Extrair com 75 mL de hexano, descartar a camada aquosa e recolher a camada orgânica em um béquer. Evaporar em banho-maria até secura. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), do resíduo disperso em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido esteárico SQR preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 1 g de borato de sódio decaidratado em 100 mL de água, adicionar 25 gotas de fenolftaleína SI e homogeneizar. Em um tubo de ensaio contendo 0,5 mL dessa solução, adicionar duas gotas de um supositório previamente fundido. A cor rosa intensa é completamente descorada. Quando a solução é aquecida, a coloração rosa reaparece.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 15,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

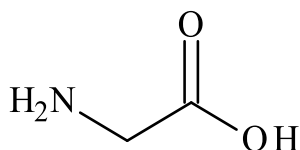
Pesar quantidade de supositórios equivalente a 0,25 g de glicerina, dissolver em água, completar o volume para 250 mL e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para erlenmeyer, adicionar 50 mL de um reagente preparado pela mistura de 40 mL ácido sulfúrico a 5% (v/v) e 60 mL de periodato de potássio a 0,1% (p/v) acidificado com três a cinco gotas de ácido sulfúrico. Aquecer a solução em banho-maria durante 15 minutos, resfriar à temperatura ambiente e adicionar 1 g de iodeto de potássio. Deixar em repouso durante cinco minutos. Titular com o tiosulfato de sódio 0,02 M SV, utilizando amido SI como indicador, que deve ser adicionado bem próximo ao ponto de viragem. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,02 M SV equivale a 0,4605 mg de $C_3H_8O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

GLICINA
Glycinum

C₂H₅NO₂; 75,07

glicina; 04472

Glicina

[56-40-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C₂H₅NO₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 232 °C a 236 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C, por duas horas, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da glicina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos se apresentarem diferentes, dissolver separadamente a amostra e a SQR em mínima quantidade de álcool etílico 60% v/v, evaporar à secura e obter novos espectros.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1,4 g de pentanossulfonato de sódio em 900 mL de água, ajustar o pH a 2,2 com ácido fosfórico e diluir até um litro com água.

Diluyente: diluir 1,5 mL de ácido fosfórico em 500 mL da *Fase móvel*.

Solução (1): dissolver 200 mg da amostra em *Diluyente* e diluir a 20 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da solução amostra para 100 mL com *Diluyente*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com *Diluyente*.

Solução (3): dissolver 80 mg de ácido iminodiacético (impureza A, ácido 2,2'-iminodiacético) e 80 mg da amostra em *Diluyente* e diluir a 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 50 mg de anidrido glicínico (impureza B, piperazina-2,5-diona), 50 mg de diglicina (impureza H, ácido 2-[(2-aminoacetil)amino]acético) e 50 mg de triglicina (impureza I, ácido 2-[[2[(aminoacetil)amino]acetil]amino]acético) em *Diluyente* e diluir a 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL desta solução para 100 mL com *Diluyente*.

Injetar, separadamente, réplicas de 10 µL das *Soluções* (3) e (4). O tempo de retenção da glicina é cerca de 5,5 minutos. Os tempos de retenção relativos à glicina são cerca de 0,7 para impureza A, cerca de 0,75 para impureza B, cerca de 1,7 para impureza H e cerca de 2,0 para impureza I. A resolução entre os picos de impureza A e glicina é, no mínimo, 5,0.

Procedimento: injetar replicatas de 10 µL da *Soluções* (1), (2) e (4), registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução* (1) não é maior que o dobro da área sob o pico principal obtido com a *Solução* (2) (0,20%). As áreas sob os picos das impurezas B, H e I no cromatograma obtido com a *Solução* (1) não são maiores que as áreas sob os respectivos picos no cromatograma obtido com a *Solução* (4) (0,10% para cada impureza). A área sob o pico de qualquer outra impureza não especificada no cromatograma obtido com a *Solução* (1) não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução* (2) (0,10%). Desconsiderar quaisquer picos com áreas iguais ou menores que 0,5 vez a área sob o pico principal no cromatograma obtido com a *Solução* (2) (0,05%).

Aspecto da preparação. A solução a 10% (p/v) em água recentemente fervida e resfriada é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Cloretos (5.3.2.1). Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. Determinar em 5 g de amostra. No máximo 0,007% (70 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Preparar 20 mL de uma solução a 10% (p/v) da amostra em água e proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados*. Utilizar *Solução padrão de chumbo* (1 ppm Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2.). Dissolver 4 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 0,65 mL da solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,0065% (65 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo 0,2%.

Cinzas sulfatadas (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 100 mL de ácido acético glacial, aquecer brandamente para facilitar a solubilização. Adicionar duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até mudança de cor de azul para azul-esverdeado. Proceder a um ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 7,507 mg de $C_2H_5NO_2$

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

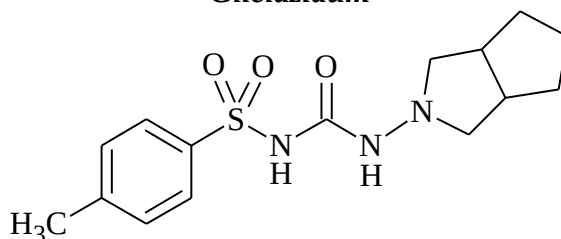
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido não essencial.

GLICLAZIDA*Gliclazidum* $C_{15}H_{21}N_3O_3S$; 323,41

gliclazida; 04474

N-[[[(Hexaidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)amino]carbonil]-4-metilbenzenossulfonamida
[21187-98-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de gliclazida SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Preparar as soluções no momento do uso. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,9 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de trietilamina, ácido trifluoracético, acetonitrila e água (0,1:0,1:45:55).

Solução (1): dissolver, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra em 23 mL de acetonitrila e diluir para 50 mL com água.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55). Diluir 10 mL da solução resultante para 100 mL com o mesmo diluente.

Solução (3): dissolver, quantitativamente, cerca de 5 mg da amostra e 15 mg de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonyl]ureia SQR em 23 mL de acetonitrila e diluir para 50 mL com água. Diluir 5 mL da solução resultante para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55).

Solução (4): dissolver, quantitativamente, cerca de 10 mg de 1-(hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil) sulfonil]ureia SQR em 45 mL de acetonitrila e diluir para 100 mL com água. Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55).

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. A resolução entre os picos de 1-(hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil) sulfonil]ureia e de gliclazida é, no mínimo, 1,8.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das soluções (1), (2) e (4). Registrar os cromatogramas da *Solução (1)* por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção da gliclazida e medir as áreas sob os picos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área sob o pico de 1-(hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil) sulfonil]ureia não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (4)* (0,1%). As áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico principal e sob o pico de 1-(hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil) sulfonil]ureia, não são maiores do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico principal e sob o pico de 1-(hexahidrociclopenta[c]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil) sulfonil]ureia, não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Não considerar picos com área inferior a 0,2 vezes a sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,02%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo, 0,001% (10 ppm). Preparar a solução padrão de chumbo na concentração de 10 ppm de Pb.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,25%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 32,341 mg de C₁₅H₂₁N₃O₃S.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

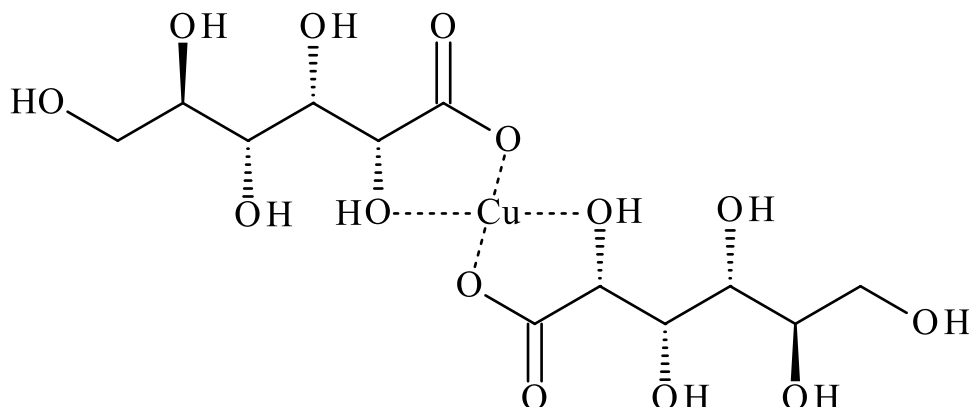
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antidiabético oral.

GLICONATO DE COBRE
Cupri gluconas

$C_{12}H_{22}CuO_{14}$; 453,84
gliconato de cobre; 04479
Bis(D-gliconato- $\kappa O1, \kappa O2$)-cobre
[527-09-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{12}H_{22}CuO_{14}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, azul-esverdeado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e insolúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 155 °C a 157 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel como suporte, e mistura de álcool, acetato de etila, hidróxido de amônio e água (50:10:10:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): solução da amostra a 10 mg/mL em água, aquecendo a 60 °C em banho-maria, se necessário.

Solução (2): solução de gliconato de potássio a 10 mg/mL.

Revelador: dissolver 2,5 g de molibdato de amônio em 50 mL de ácido sulfúrico *M* em balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1,0 g de sulfato cérico, agitar para dissolver e completar o volume com ácido sulfúrico *M*.

Desenvolver o cromatograma e deixar a fase móvel percorrer três quartos do comprimento da placa. Remover a placa, secar a 110 °C por 20 minutos. Resfriar, nebulizar com o *Revelador* e aquecer a 110 °C durante 10 minutos. A mancha principal da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. A 5 mL de solução aquosa ligeiramente aquecida de gliconato de cobre a 10%, adicionar 0,7 mL de ácido acético glacial e 1 mL fenilhidrazina recém destilada. Aquecer em banho-maria por 30 minutos e esfriar. Ao raspar um bastão de vidro pelas paredes internas do tubo formam-se pequenos cristais precipitados.

C. Satisfaz às reações do íon cobre (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de substâncias redutoras. Pesar 1 g da amostra, dissolver em 10 mL de água e adicionar 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tampar o frasco, ferver brandamente por cinco minutos e resfriar rapidamente à temperatura ambiente. Adicionar 25 mL de ácido acético 0,6 *M*, 10 mL de iodo 0,1 *M* SV e 10 mL de ácido clorídrico 3 *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV, adicionar 3 mL de amido SI próximo ao ponto final. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL da solução de tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV equivale a a 2,7 mg de substâncias redutoras (expressas como dextrose). No máximo, 1,0%.

Chumbo. Proceder conforme descrito no *Método II* de *Espectrometria de absorção atômica* (5.2.13.1.4). Utilizar espectrofotômetro provido de forno de grafite, lâmpada de catodo oco de chumbo e selecionar a linha de emissão em 283,3 nm. Utilizar a seguinte programação de temperatura, com fluxo de argônio de três litros por minuto, 70 °C por 10 segundos, 90 °C por 60 segundos, 120 °C por 15 segundos, 250 °C por cinco segundos (sem fluxo de gás), 250 °C por 10 segundos, 250 °C por dois segundos (sem fluxo de gás), e 2000 °C por 3,2 segundos.

Solução padrão: transferir 10 mL de chumbo SRA para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 40 mL de água e 5 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar. Transferir 0,4 mL desta solução para um segundo balão volumétrico. Adicionar 50 mL de água e 1 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar. Esta solução contém 0,04 µg/mL de chumbo.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 4 g de gliconato de cobre para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de água e 5 mL de ácido nítrico. Colocar em banho de ultrassom até dissolver a substância. Completar o volume com água e misturar. Transferir 4 mL desta solução para um segundo balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de água e 1 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar.

Solução branco: transferir 1,2 mL de ácido nítrico para um balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e misturar.

Preparar soluções analíticas a partir da *Solução amostra*, da *Solução padrão* e da *Solução branco* nas seguintes proporções, em volume: 10:0:10 (0 µg/mL de chumbo); 10:4:6 (0,008 µg/mL de chumbo); 10:7:3 (0,014 µg/mL de chumbo) e 10:10:0 (0,020 µg/mL de chumbo). Injetar, separadamente, 20 µL da solução branco e das soluções analíticas. Determinar a absorvância à temperatura de 2000 °C. Calcular a concentração de chumbo na *Solução amostra*. No máximo, 25 ppm.

Arsênio (5.3.2.5). Pesar 1 g de amostra e proceder conforme o *Método I* do *Ensaio limite para arsênio*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 0,5 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,07% (700 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 2,4 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido acético glacial e 5 g de iodeto de potássio. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV até formação de coloração amarelo-clara. Adicionar 2 g de tiocianato de amônio. Misturar e adicionar 3 mL de amido SI. Continuar a titulação até mudança de cor. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 45,384 mg de $C_{12}H_{22}CuO_{14}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

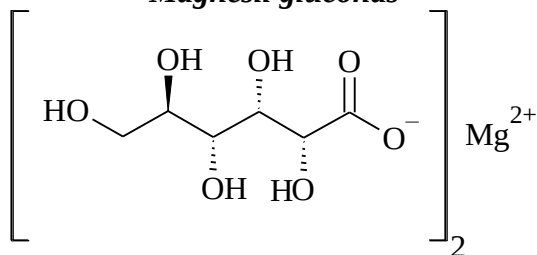
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

GLICONATO DE MAGNÉSIO*Magnesi gluconas*C₁₂H₂₂MgO₁₄; 414,60

gliconato de magnésio; 04480

Sal de magnésio do ácido D-glicônico (1:2)

[3632-91-5]

C₁₂H₂₂MgO₁₄.2H₂O; 450,63

gliconato de magnésio di-hidratado; 11388

Sal de magnésio do ácido D-glicônico hidratado (1:2:2)

[59625-89-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₂H₂₂MgO₁₄ em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou grânulo branco ou cristais incolores; higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel como suporte, e mistura de álcool, acetato de etila, hidróxido de amônio e água (50:10:10:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): solução da amostra a 10 mg/mL em água, aquecendo a 60 °C em banho-maria, se necessário.

Solução (2): solução de gliconato de potássio a 10 mg/mL.

Revelador: dissolver 2,5 g de molibdato de amônio em 50 mL de ácido sulfúrico *M* em balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1,0 g de sulfato cérico, agitar para dissolver e completar o volume com ácido sulfúrico *M*.

Desenvolver o cromatograma e deixar a fase móvel percorrer três quartos do comprimento da placa. Remover a placa, secar a 110 °C por 20 minutos. Resfriar, nebulizar com o *Revelador* e aquecer a 110 °C durante 10 minutos. A mancha principal da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. A 5 mL de solução aquosa morna de gliconato de magnésio a 10% adicionar 0,7 mL de ácido acético glacial e 1 mL fenilhidrazina recém destilada. Aquecer em banho-maria por 30 minutos e esfriar. Ao raspar um bastão de vidro pelas paredes internas do tubo, formam-se pequenos cristais precipitados.

C. Satisfaz às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 7,8. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Limite de substâncias redutoras. Pesar, com exatidão, 1 g da amostra, dissolver em 20 mL de água quente, resfriar e adicionar 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tampar o frasco, ferver, brandamente, por cinco minutos e resfriar rapidamente à temperatura ambiente. Adicionar 25 mL de ácido acético 2 M, 10 mL de iodo 0,1 M SV e 10 mL de ácido clorídrico 3 M. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, adicionar 3 mL de amido SR próximo ao ponto final. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL da solução de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a a 2,7 mg de substâncias redutoras (expressas como dextrose). No máximo, 1,0%.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar *Método II*. Dissolver 1,0 g de amostra em 35 mL de água. Proceder conforme *Ensaio limite para arsênio*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar 0,7 g de amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. Dissolver 1,0 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 6 mL de ácido clorídrico 3,0 M e completar com água para o volume de 25 mL. Proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 2,4 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Água (5.2.20.1). Utilizar o *Método indireto*. No máximo, 12,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 800 mg da amostra e dissolver em 20 mL de água. Adicionar 5 mL de cloreto de amônio SR e 0,1 mL de negro de eriocromo T SI. Titular com edetato dissódico 0,05 M SV até mudança de coloração para azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M equivale a 20,730 mg de $C_{12}H_{22}MgO_{14}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

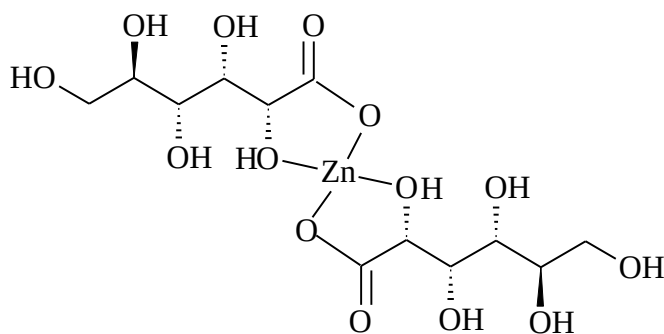
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

GLICONATO DE ZINCO*Zinci gluconas*C₁₂H₂₂O₁₄Zn; 455,68

gliconato de zinco; 09453

(T-4)-Bis(D-gliconato-κO¹,κO²)-zinco

[4468-02-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₂H₂₂O₁₄Zn, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, cristalino ou granuloso.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e muito pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1). Realizar os testes 1 e 2.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Limite de impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante cinco minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C por minuto e mantida à esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor de 70 °C e temperatura do detector de 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1,0 mL/minuto.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra e dissolver em 50 mL de água, isenta de compostos orgânicos.

Solução padrão: preparar uma solução, em água isenta de compostos orgânicos, contendo em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxana e 2 µg de tricloroetileno.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da *Solução amostra*. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e da *Solução padrão*. No máximo, 2 ppm de benzeno, 50 ppm de clorofórmio, 100 ppm de dioxana, 500 ppm de cloreto de metileno e 80 ppm de tricloroetileno.

Limite de substâncias redutoras. Pesar 1 g da amostra em erlenmeyer de 250 mL, dissolver em 10 mL de água e adicionar 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tampar o erlenmeyer, ferver suavemente por cinco minutos e resfriar rapidamente à temperatura ambiente. Adicionar 25 mL de ácido acético 6 M, 10 mL de iodo 0,1 M SV e 10 mL de ácido clorídrico 3 M. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, adicionando 3 mL de amido SR próximo ao ponto final. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 2,7 mg de substâncias redutoras (expressas como dextrose). No máximo, 1,0%.

Cádmio. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.2)*. Utilizar o *Método II*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de cádmio e selecionar a linha de emissão em 228,8 nm.

Solução amostra: dissolver 10 g da amostra em 50 mL de água.

Solução padrão: transferir 137,2 mg de nitrato de cádmio para balão volumétrico de 1000 mL, dissolver com água e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 25 mL da solução anterior e 1 mL de ácido clorídrico para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Esta solução contém 12,5 µg/mL de cádmio.

Procedimento: Utilizar três balões volumétricos de 25 mL. Ao primeiro, não será adicionada a *Solução padrão*. Adicionar 2 mL e 4 mL da *Solução padrão* aos outros dois balões. Em cada balão, adicionar 5 mL da *Solução amostra*, completar com água e misturar. Estas soluções contêm, respectivamente, 0 µg/mL; 1 µg/mL e 2 µg/mL de cádmio proveniente da *Solução padrão*. Plotar os valores de absorvância da *Solução amostra versus* concentração de cádmio, em µg/mL, das *Soluções padrão*, obter a reta que melhor se ajuste aos três pontos e extrapolar a reta até interceptar o eixo da concentração. A partir do intercepto, determinar a quantidade, em µg, de cádmio em cada mL da *Solução amostra* (aquela à qual não foi adicionada a *Solução padrão*). Preparar branco em paralelo utilizando água. Calcular a quantidade, em ppm, de cádmio a partir das leituras obtidas. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Chumbo. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.2)*. Utilizar o *Método I*. Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de chumbo e selecionar a linha de emissão em 283,3 nm.

Solução de ácido ascórbico-iodeto de sódio: em um balão volumétrico de 200 mL, dissolver 20 g de ácido ascórbico e 38,5 g de iodeto de sódio em água. Completar o volume com o mesmo diluente e homogeneizar.

Solução de óxido de trioctilfosfina: em um balão volumétrico de 100 mL, dissolver 5 g de óxido de trioctilfosfina em metilisobutilcetona. Completar com o mesmo diluente e homogeneizar. **Nota:** Cuidado! Essa solução pode causar irritação nos olhos e na pele!

Solução padrão: transferir 5 mL de *Solução estoque de nitrato de chumbo (5.3.2.3)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Para um balão volumétrico de 50 mL,

transferir 2 mL da solução anterior, 10 mL de ácido clorídrico 9 M, 20 mL da *Solução de ácido ascórbico-iodeto de sódio* e 5 mL de *Solução de óxido de trioctilfosfina*. Agitar durante 30 segundos e deixar em repouso para separar as fases. Completar o volume com água para trazer a fase orgânica para a parte superior do frasco, transferir para um funil de separação, deixar separar as fases e proceder a separação. A fase orgânica é a que contém a *Solução padrão* (2,0 µg/mL).

Solução amostra: para um frasco de 50 mL, transferir 1 g de gliconato de zinco, 10 mL de ácido clorídrico, aproximadamente 10 mL de água, 20 mL de *Solução de ácido ascórbico-iodeto de sódio* e 5 mL de *Solução de óxido de trioctilfosfina*. Agitar durante 30 segundos e deixar separar as fases. Adicionar água para trazer a fase orgânica para a parte superior do frasco, transferir para um funil de separação. Agitar novamente e proceder à separação. A fase orgânica é a que contém a amostra a ser analisada.

Solução branco: para balão volumétrico de 50 mL, transferir 10 mL de ácido clorídrico 9 M, 20 mL da *Solução de ácido ascórbico-iodeto de sódio* e 5 mL de *Solução de óxido de trioctilfosfina*. Agitar durante 30 segundos e deixar em repouso para separar as fases. Completar o volume com água para trazer a fase orgânica para a parte superior do frasco, deixar separar as fases e proceder a separação. A fase orgânica é a que contém o branco.

Procedimento: medir as absorvâncias da *Solução padrão*, da *Solução amostra* e da *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade, em ppm, de chumbo a partir das leituras obtidas. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Pesar 1 g de amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 0,7 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 2,4 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Água (5.2.20.1). Utilizar o *Método indireto*. No máximo, 11,6%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,7 g da amostra e dissolver em 100 mL de água. Adicionar cerca de 5 mL de tampão cloreto de amônio pH 10,7 e 0,1 mL de negro de eriocromo T SI e titular com edetato dissódico 0,05 M SV. Titular até formação de coloração azul, correspondente ao ponto final da titulação. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 22,784 mg de $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

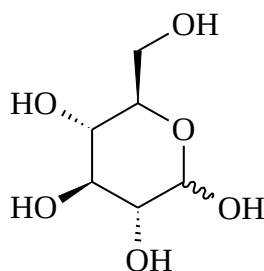
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

GLICOSE
Glucosum

$C_6H_{12}O_6$; 180,16
glicose; 04485
D-Glicose
[50-99-7]

$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$; 198,17
glicose monoidratada; 04486
 α -D-Glicose monoidratada (1:1)
[14431-43-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,5% de $C_6H_{12}O_6$ em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor adocicado.

| **Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +52,5 a +53,5, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em hidróxido de amônio 0,012 M.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool *n*-propílico, acetato de etila e água (70:20:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 μ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g de amostra em água e completar o volume para 10 mL.

Solução (2): dissolver 0,1 g de glicose SQR em água e completar o volume para 10 mL.

Desenvolver o cromatograma, permitindo que a frente do solvente ascenda 17 cm acima da linha de aplicação, remover a placa da cuba e secar ao ar. Nebulizar com solução de periodato de sódio a 0,2% (p/v). Secar a placa ao ar por 15 minutos e nebulizar com solução de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetanilina a 2% (p/v) em mistura de 20 volumes de ácido acético glacial e 80 volumes de acetona. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida no cromatograma da *Solução (2)*.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. Adicionar 3 mL de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer. Produz-se precipitado vermelho.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 12,5 g da amostra em água e completar o volume para 25 mL. A solução obtida não é mais intensamente colorida (**5.2.12**) que solução preparada pela mistura de 1 mL de cloreto cobaltoso SR, 3 mL de cloreto férrico SR e 2 mL de sulfato cúprico SR em água suficiente para 10 mL, diluindo-se, em seguida, 1,5 mL dessa 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 coloração rósea. No máximo, 0,3 mL do titulante é gasto para neutralização.

Amido solúvel e sulfitos. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 M SV. A solução torna-se amarelada e não desenvolve coloração azul.

Dextrinas e açúcares menos solúveis. Dissolver 1 g da amostra pulverizada em 30 mL de álcool etílico a 90% (v/v) e aquecer, sob agitação, em balão provido de coluna de refluxo. Após resfriamento, a preparação permanece límpida.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 3 g de amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 2 g de amostra. No máximo, 0,018% (180 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Realizar o ensaio em 4 g de amostra. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 2 g de amostra. Para a *Preparação padrão* utilizar 1 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo, 0,025% (250 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 1,0% para a glicose anidra e entre 7,0% e 9,5% para a glicose monoidratada.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 50 mL de água, em erlenmeyer com tampa esmerilhada. Adicionar 25 mL de iodo 0,05 M SV e 10 mL de solução de carbonato de sódio a 5% (p/v). Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos, protegido da luz. Adicionar 15 mL de ácido clorídrico diluído e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, usando amido SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 9,008 mg de $C_6H_{12}O_6$ e a 9,909 mg de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adoçante, energético, excipiente.

GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_6H_{12}O_6$. A solução injetável de glicose é uma solução estéril e incolor de glicose anidra ou de glicose monoidratada em água para injetáveis. Não contém agentes antimicrobianos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Aquecer uma porção da solução injetável com tartarato cúprico alcalino SR. Forma-se precipitado vermelho.

B. A solução obtida em *Doseamento* é dextrógira (5.2.8).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

Contaminação por partículas (5.1.7). Utilizar o *Método I* de *Partículas sub-visíveis (5.1.7.1)*. Cumpre o *Teste A* ou o *Teste B*, conforme o volume dos recipientes.

pH (5.2.19). 3,2 a 6,5. Determinar em solução contendo o equivalente a 5% (p/v) de $C_6H_{12}O_6$. Diluir a amostra com água para injetáveis, se necessário. Adicionar 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio para cada 100 mL de solução.

ENSAIOS DE PUREZA

5-Hidroxiacetilfurfural e substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volume da solução injetável contendo o equivalente a 1 g de $C_6H_{12}O_6$ para 250 mL com água. A absorvância em 284 nm é, no máximo, 0,25.

Metais pesados (5.3.2.3). Transferir volume da solução injetável equivalente a 4 g de glicose para um recipiente adequado e ajustar o volume para 25 mL por evaporação ou adição de água, conforme necessário. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,25 UE/mL de solução injetável. Diluir em água para injetáveis, se necessário, até concentração de 5% (p/v) de $C_6H_{12}O_6$.

DOSEAMENTO

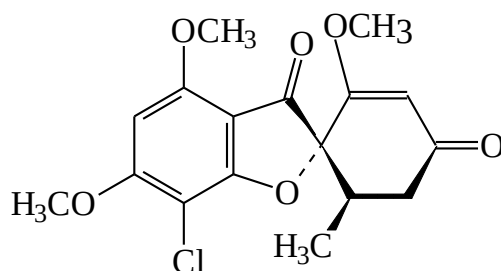
Proceder conforme descrito em *Determinação da rotação óptica e da rotação óptica específica (5.2.8)*. Transferir, quantitativamente, volume da solução injetável contendo entre 2 g e 5 g de $C_6H_{12}O_6$ para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 0,2 mL de amônia 5 M e completar o volume com água. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Determinar a rotação óptica em tubo de 2 dm. O ângulo de rotação obtido, multiplicado por 0,9477, representa a massa, em gramas, de $C_6H_{12}O_6$ presente no volume utilizado.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de dose única, de plástico ou de vidro, preferencialmente do tipo I ou II.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

GRISEOFULVINA*Griseofulvinum* $C_{17}H_{17}ClO_6$; 352,77

griseofulvina; 04536

Spiro[benzofuran-[2](3H), 1'-2ciclohexeno]-3,4'-diona, 7-cloro-2,4,6-trimetoxi-6'-metil-, (1'S-trans)-7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6β'-metilspiro(benzofuran-2(3H), 1'-[2]ciclohexeno]-3,4'-diona [126-07-8]

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg de $C_{17}H_{17}ClO_6$ por miligrama.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 217 °C a 224 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +348 a +364. Determinar em solução a 1% (p/v) em dimetilformamida.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de griseofulvina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método III*. No máximo, 0,0025% (25 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,2%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,08 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver, completar o volume com álcool etílico e homogeneizar. Diluir, com o mesmo solvente, para obter concentração de 0,008% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{17}H_{17}ClO_6$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (60:40).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, dissolver utilizando 15 mL de álcool metílico, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir, dessa solução, 2 mL para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar, de modo a obter solução a 40 μ g/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de griseofulvina SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 40 μ g/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{17}ClO_6$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

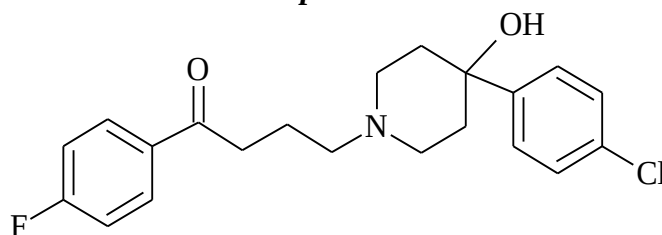
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

HALOPERIDOL*Haloperidolum* $C_{21}H_{23}ClFNO_2$; 375,87

haloperidol; 04589

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanona

[52-86-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, microcristalino ou amorfo.

Solubilidade. Insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico e pouco solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em ácidos diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 148 °C a 151 °C. Determinar em amostra dessecada em estufa a 105 °C, por uma hora.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de haloperidol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 0,2 g da amostra em 20 mL de ácido láctico a 1% (v/v). Deixar em banho de ultrassom, se necessário, até completa dissolução. A preparação é límpida (5.2.25) e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F* (5.2.12) diluída a 2,5% (v/v) em água.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm), fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Eluente A: solução aquosa de hidrogenosulfato de tetrabutilamônio a 17 g/L.

Eluente B: acetonitrila.

Gradiente de Fase móvel: adotar o sistema gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 2	90	10	isocrática
2 – 17	90 → 50	10 → 50	gradiente linear
17 - 22	50	50	isocrática

Nota: Preparar as soluções imediatamente antes do uso e protegê-las da luz.

Solução (1): dissolver 100 mg da amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 10 mg de haloperidol para adequabilidade do sistema SQR (contendo as impurezas B, 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-(2-fluorofenil)butan-1-ona, e D, 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-1-[4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]fenil]butan-1-ona) em 1,0 mL de álcool metílico.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução amostra* para 100 mL com álcool metílico. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 10 mg de haloperidol para identificação de picos SQR (contendo as impurezas G e H, estruturas indeterminadas) em 1 mL de álcool metílico.

Injetar, separadamente, replicatas de 10 µL da *Solução (2)*. A resolução entre os picos de haloperidol e impureza B é, no mínimo, 3,0. Utilizar o cromatograma fornecido com haloperidol para adequabilidade do sistema SQR e o cromatograma obtido com a *Solução (2)* para identificar os picos das impurezas B e D; utilizar o cromatograma fornecido com haloperidol para identificação de picos SQR e o cromatograma obtido com a *Solução (4)* para identificar os picos das impurezas G e H. Os tempos de retenção relativos com referência ao haloperidol, cujo tempo de retenção é de cerca de oito minutos, são cerca de 0,9 para a impureza B, cerca de 1,6 para a impureza D, cerca de 1,8 para a impureza G e cerca de 2,0 para a impureza H.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Determinar a porcentagem de cada uma das impurezas encontradas na *Solução (1)* em relação à concentração de haloperidol na *Solução (3)*. Para o cálculo da impureza B, multiplicar a área sob o pico por 0,7. No máximo, 0,5% de impureza D, 0,3% de impureza B, 0,15% de impureza G e 0,15% de impureza H. No máximo, 0,1% para outras impurezas individuais. No máximo, 1,0% do total de impurezas encontradas. Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma com *Solução (3)*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

Quando constar no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando constar que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 71,4 UE/mg de haloperidol.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver 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-alaranjada para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,587 mg de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à 30 °C; fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico, fosfato de potássio monobásico 0,05 M, tetraidrofurano e trietilamina (50:47:3:0,3). Ajustar o pH em $3,5 \pm 0,1$ com ácido fosfórico SR.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 μ g/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de haloperidol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 μ g/mL.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico.

HALOPERIDOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de haloperidol para funil de separação, adicionar 10 mL de água e 1 mL de hidróxido de sódio *M*. Extrair com 10 mL de clorofórmio saturado com água. Filtrar e evaporar até seca. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de haloperidol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de álcool metílico a quente e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com álcool metílico e filtrar. Diluir, se necessário, em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,002% (p/v). Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm (5.2.14), utilizar álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar o pH da mistura para $4,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio diluído.

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com meio de dissolução, de modo a obter solução de concentração aproximada de 1,11 µg/mL.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 27,75 mg de haloperidol SQR para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver em 5 mL de álcool metílico, completar o volume com meio de dissolução e homogeneizar. Diluir essa solução, com meio de dissolução, de modo a obter solução de concentração aproximada de 1,11 µg/mL.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₁H₂₃ClFNO₂ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de C₂₁H₂₃ClFNO₂ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, ácido acético glacial e álcool metílico (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 5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%) e somente uma é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 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 à 30°C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar o pH da mistura para 4,0 ± 0,1 com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio diluído.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade da amostra equivalente a 5 mg de haloperidol para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de haloperidol SQR e transferir para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver com 5 mL de álcool metílico, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir essa solução, com *Fase móvel*, de modo a obter concentração aproximada de 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HALOPERIDOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$. A solução injetável pode conter ácido lático e conservantes adequados.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos de absorção em 245 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,0 a 3,8.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 71,4 UE/mg de haloperidol.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir quantitativamente volume de amostra equivalente a 10 mg de haloperidol para um funil de separação e adicionar 20 mL de ácido clorídrico a 5% (v/v). Extrair com quatro porções de 25 mL de éter etílico. Juntar as fases etílicas e adicionar, à fase aquosa, três porções de 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Transferir a fase aquosa para um balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido clorídrico a 5% (v/v) e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico. Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorídrico a 5% (v/v) em 50 mL de álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFO_2$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HALOPERIDOL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$. A solução oral pode conter ácido láctico e conservantes adequados.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de haloperidol para funil de separação. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M*, homogeneizar e extrair com uma porção de 10 mL de clorofórmio. Descartar a fase aquosa. Evaporar o extrato até secura. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Haloperidol*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.1.19). 2,5 a 3,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir quantitativamente volume de amostra equivalente a 10 mg de haloperidol para um funil de separação e adicionar 20 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Extrair com quatro porções de 25 mL de éter etílico. Juntar as fases etílicas e adicionar, à fase aquosa, três porções de 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Transferir a fase aquosa para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido clorídrico diluído (1 em 20) e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico. Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20) em 50 mL de álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ na solução oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Haloperidol*. Preparar *Solução amostra* e *Solução de resolução* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de haloperidol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução de resolução: preparar solução em *Fase móvel* contendo, aproximadamente, 10 µg de haloperidol SQR, 3 µg de metilparabeno e 3 µg de propilparabeno por mililitro.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução de resolução*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos.. O fator de cauda para o pico do haloperidol é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados para o haloperidol é no máximo, 2,0%. A resolução entre os picos de haloperidol e os picos de metilparabeno e propilparabeno é, no mínimo, 2,0.

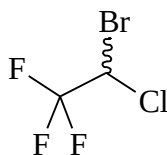
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HALOTANO*Halothanum*

$C_2HBrClF_3$; 197,38

halotano; 04596

2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoretano

[151-67-7]

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido denso, incolor, móvel, não inflamável, produz sensação de queimadura.

Solubilidade. Levemente solúvel em água, miscível em álcool etílico e em óleos fixos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Adicionar 5 mL de ácido sulfúrico a 5 mL da amostra. O ácido forma uma camada sobre a amostra (diferenciação do clorofórmio e do tricloroetileno).

B. A 0,3 mL da amostra contidos num tubo de ensaio de vidro de borossilicato 12 x 75 mm, adicionar um fragmento de sódio limpo de cerca de 8 mm de diâmetro e deixar repousar por alguns minutos. Prender o tubo em posição vertical e aquecer brandamente com um microqueimador até que o metal funda e a reação comece. Em seguida, retirar a fonte de calor e resfriar o tubo. Adicionar cautelosamente 2 mL de água e deixar a reação se completar. Filtrar a solução e adicionar 0,5 mL de ácido acético glacial ao filtrado. Adicionar duas gotas dessa solução a uma mistura de 0,1 mL de alizarina SI, recentemente preparada, e 0,1 mL de nitrato de zirconila SR. Há mudança de coloração de vermelha para amarela.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar 20 mL da amostra em 20 mL de água isenta de dióxido de carbono por três minutos e deixar as camadas se separarem. A camada aquosa requer, no máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,01 M ou, no máximo, 0,6 mL de ácido clorídrico 0,01 M para neutralização, utilizando-se púrpura de bromocresol SI como indicador.

Cloreto e brometo. Agitar 25 mL da amostra em 25 mL de água por cinco minutos e deixar os líquidos se separarem completamente. Retirar a camada aquosa e, a 10 mL da mesma, adicionar uma gota de ácido nítrico e cinco gotas de nitrato de prata SR. Não deve produzir opalescência.

Timol.

Solução tampão: utilizar tampão de borato pH 8,0.

Solução de clorimida: dissolver 100 mg de 2,6-dibromoquinona-4-clorimida em 25 mL de álcool etílico absoluto. A solução deve ser recentemente preparada.

Solução padrão de timol: preparar solução de timol a 0,1 mg/mL em hidróxido de sódio 0,25 M.

Curva padrão de timol: pipetar 1 mL, 3 mL e 5 mL de *Solução padrão de timol* respectivamente em três balões volumétricos de 100 mL e adicionar, se necessário, hidróxido de sódio 0,25 M, para perfazer o volume de 5 mL. Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 0,25 M em um quarto balão para preparação do branco. Adicionar 10 mL de *Solução tampão* em cada balão, agitar brandamente e adicionar 1 mL de *Solução de clorimida*. Deixar repousar exatamente por 15 minutos, adicionar 3 mL de solução de hidróxido de sódio 0,25 M e completar o volume com água. Com espectrofotômetro adequado, medir as absorvâncias das soluções contendo timol e a do branco a 590 nm. Fazer o gráfico das leituras e calcular a curva de melhor ajuste.

Procedimento: colocar 2 mL da amostra, medidos com exatidão, em balão volumétrico de 100 mL contendo 5 mL de solução de hidróxido de sódio 0,25 M e agitar brandamente. Evaporar o halotano sob uma corrente de nitrogênio e adicionar 10 mL de *Solução tampão* e 1 mL de *Solução de clorimida*. Agitar brandamente e deixar repousar exatamente por 15 minutos, adicionar 3 mL de hidróxido de sódio 0,25 M e completar volume com água. Ler a absorvância da solução resultante e calcular a porcentagem de timol no peso de halotano utilizado, usando como referência a *Curva padrão de timol*. Contém, no mínimo, 0,008% e, no máximo, 0,012% de timol, em peso, como estabilizador.

Resíduo por evaporação. Evaporar 50 mL da amostra, numa cápsula tarada, em banho-maria até secura. Dessecar o resíduo em estufa a 105 °C por duas horas. O peso do resíduo não deve exceder 1 mg.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

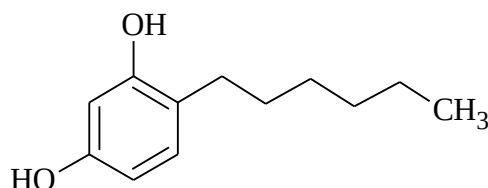
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

De acordo com legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico geral (inalação).

HEXILRESORCINA*Hexylresorcinolum*

$C_{12}H_{18}O_2$; 194,27
hexilresorcina; 04636
4-Hexil-1,3-benzenodiol
[136-77-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{18}O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais aciculares brancos e levemente amarelados ou placas ou aglomerados de massas aciculares ou pó cristalino.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico, glicerol, álcool metílico e em óleos fixos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 62 °C a 67 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 10 mL de solução da amostra a 1% (p/v) em álcool etílico, adicionar duas gotas de cloreto férrico SR, forma-se coloração verde.

B. A 1 mL de solução saturada da amostra, adicionar 1 mL de ácido nítrico SR. Forma-se leve coloração vermelha.

C. A 1 mL de solução saturada da amostra, adicionar 1 mL de bromo 0,1 M. Produz-se precipitado flocoso amarelo que se dissolve pela adição de 2 mL de amônia SR e forma-se solução amarela.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver 0,25 g da amostra em 500 mL de água destilada. No máximo, 1,0 mL de hidróxido de sódio 0,02 M é gasto para neutralizá-la, utilizando vermelho de metila SI como indicador.

Resorcina e outros fenóis. Agitar cerca de 1 g da amostra com 50 mL de água durante alguns minutos. Filtrar. Adicionar ao filtrado três gotas de cloreto férrico SR. Não deve desenvolver coloração vermelha nem azul.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Pesar, com exatidão, cerca de 70 mg a 100 mg da amostra, previamente dessecada sobre sílica-gel por quatro horas, e dissolver em 10 mL de álcool metílico, num frasco de iodo de 250 mL. Adicionar 30 mL de bromo 0,1 M SV e, em seguida, adicionar rapidamente 5 mL de ácido clorídrico, arrolhando-o imediatamente. Resfriar sob água corrente à temperatura ambiente. Agitar vigorosamente por cinco minutos e deixar em repouso por cinco minutos. Adicionar 6 mL de iodeto de potássio SR ao redor da rolha e, cautelosamente, afrouxar a rolha. Em seguida, fechar hermeticamente e agitar levemente. Adicionar 1 mL de clorofórmio e titular o iodo desprendido com tiosulfato de sódio 0,05 M SV, adicionando 3 mL de amido SI quando o ponto final se aproximar. Realizar ensaio em branco. Cada mL de bromo 0,1 M SV equivale a 4,857 mg de $C_{12}H_{18}O_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

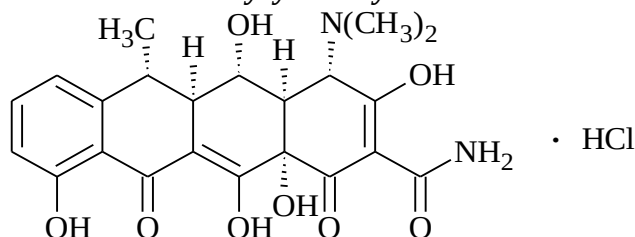
Em recipientes hermeticamente fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico (nematoides e trematoides).

HICLATO DE DOXICICLINA*Doxycyclini hyclas*C₂₂H₂₄N₂O₈; 444,44

doxiciclina; 03217

(4 S , 4 aR, 5 S , 5 aR, 6R,12aS)-4-(Dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octaidro-3,5,10,12,12a-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida
[564-25-0]

C₂₂H₂₄N₂O₈.HCl.½C₂H₆O.½H₂O; 512,94

hiclato de doxiciclina; 03222

Cloridrato de (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octaidro-3,5,10,12,12a-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida etanolado hidratado (2:2:1:1)
[24390-14-5]

Contém o equivalente a, no mínimo, 800 µg e, no máximo, 920 µg de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) por miligrama.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, amarelo, higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de hiclato de doxiciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Pesar 2 mg da amostra e adicionar 5 mL de ácido sulfúrico. Produz-se coloração amarela.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,0 a 3,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Absorção de luz. Dissolver 25 mg em uma mistura de ácido clorídrico *M* e álcool metílico (1:99) e diluir para 25 mL com a mesma mistura de solventes. Diluir 1 mL dessa solução para 100 mL com a mistura de ácido clorídrico *M* e álcool metílico (1:99). Proceder à leitura uma hora após a preparação da solução. A absorvância da solução da substância anidra e isenta de álcool etílico, medida em 349 nm, está compreendida entre 0,300 e 0,335.

Rotação óptica (5.2.8). -105° a -120°. Dissolver 0,25 g da amostra em uma mistura de ácido clorídrico *M* e álcool metílico (1:99) e diluir para 25 mL com o mesmo solvente. Realizar a leitura dentro de cinco minutos após a preparação.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir:

Solução (1): usar a *Solução amostra*, preparada conforme descrito em *Doseamento*.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de cloridrato de metaciclina SQR com *Diluyente* e diluir, quantitativamente, para obter uma solução com concentração conhecida de 1,2 mg/mL.

Solução (3): usar a *Solução padrão*, preparada conforme descrito em *Doseamento*.

Solução (4): transferir 2 mL da *Solução (3)* e 2 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Diluyente* até completar o volume e homogeneizar. Essa solução contém cerca de 0,024 mg de hclato de doxiciclina SQR e de cloridrato de metaciclina SQR por mL.

Solução (5): usar a *Solução de resolução*, preparada conforme descrito em *Doseamento*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (5)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para a 4-epidoxiciclina (principal produto de degradação), 0,6 para metaciclina e 1,0 para doxiciclina. A resolução entre os picos de 4- doxiciclina e epidoxiciclina é, no mínimo, 3,0. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (4)* e da *Solução (1)* registrar os cromatogramas por tempo correspondente a 1,7 vezes o tempo de retenção da doxiciclina e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de metaciclina, segundo a equação.

$$10\,000 (C_M / W)(r_u / r_M)$$

em que

C_M = concentração, em mg/mL, de cloridrato de metaciclina SQR na *Solução (4)*;

W = peso, em mg, de hclato de doxiciclina na *Solução (1)*;

r_u = área sob o pico de metaciclina no cromatograma da *Solução (1)*;

r_M = área sob o pico de metaciclina no cromatograma da *Solução (4)*.

No máximo, 2,0% de metaciclina é encontrada. Calcular as porcentagens de outras substâncias relacionadas presentes na amostra segundo a equação:

$$10\,000 (C_s / W)(r_i / r_s)$$

em que

C_s = concentração, em mg/mL, de hclato de doxiciclina SQR na *Solução (4)*;

W = peso, em mg, de hclato de doxiciclina na *Solução (1)*;

r_i = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma na *Solução (1)*;

r_s = área sob o pico de doxiciclina no cromatograma na *Solução (4)*.

No máximo, 0,5% de alguma impureza eluída antes da metaciclina é encontrada; no máximo, 2,0% de 6-epidoxiciclina é encontrada e, no máximo, 0,5% de alguma impureza eluída depois do pico principal da doxiciclina é encontrada.

Impurezas que absorvem luz. Dissolver 0,10 g da amostra em uma mistura de ácido clorídrico *M* e álcool metílico (1:99) e diluir para 10 mL com a mesma mistura de solventes. Proceder a medida uma hora após a preparação da solução. A absorvância da solução, medida em 490 nm, da substância anidra e isenta de álcool etílico, é de, no máximo, 0,7.

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método IV*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Água (5.2.20.1). 1,4% a 2,8%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 1,14 UE/mg de doxiciclina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com copolímero esférico estireno divinilbenzeno (5 μ m), mantida à (60 $\pm$ 1) °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico, 0,74 g de hidróxido de sódio, 0,5 g de sulfato de tetrabutylamônio, e 0,4 g de edetato dissódico em 850 mL de água em balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 60 g de álcool *terc*-butílico com auxílio de água, completar o volume com água e ajustar o pH em 8,0 $\pm$ 0,1 com hidróxido de sódio *M*. Filtrar e desaerar a solução antes do uso. A diminuição na proporção de álcool *terc*-butílico resulta em prolongamento do tempo de retenção da doxiciclina e melhora a separação da doxiciclina de suas substâncias relacionadas.

Diluyente: ácido clorídrico 0,01 *M*.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 120 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 12 mg de hiclato de doxiciclina SQR para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 6 mL de *Diluyente*, agitar por cinco minutos ou até dissolver, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução de resolução: preparar solução de hiclato de doxiciclina SQR a 6 mg/mL utilizando *Diluyente*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, aquecer em banho de vapor por 60 minutos e evaporar até secar em chapa aquecedora, tomando cuidado para não incinerar o resíduo. Dissolver o resíduo e completar o volume com o *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar. Essa solução contém uma mistura de 4-epidoxiciclina, 6-epidoxiciclina e doxiciclina. Quando estocada em refrigerador, essa solução pode ser usada por 14 dias.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para 4-epidoxiciclina (o principal produto de degradação), 0,7 para 6-epidoxiciclina e 1,0 para doxiciclina. A resolução entre os picos de doxiciclina e 4-epidoxiciclina é, no mínimo, 3,0. O fator de cauda para o pico da doxiciclina é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por tempo correspondente a 1,7 vezes o tempo de retenção da doxiciclina e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) na amostra, em µg por miligrama, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

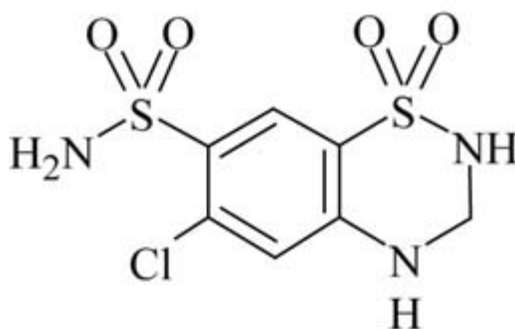
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano; antiparasitário (peste, tracoma e malária).

HIDROCLOROTIAZIDA*Hydrochlorothiazidum* $C_7H_8ClN_3O_4S_2$; 297,74

hidroclorotiazida; 04652

1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-di-hidro-2*H*-1,2,4- benzotiadiazina-7-sulfonamida

[58-93-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções de hidróxido de sódio.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 266 °C a 270 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroclorotiazida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Determinar a absorvância (5.2.14) das seguintes soluções:

Solução (1): dissolver 50 mg da amostra em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume para 100 mL de água. Diluir 10 mL dessa solução para 100 mL com solução de hidróxido de sódio 0,01 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo em 323 nm. A absorção em 323 nm é entre 0,450 a 0,475.

Solução (2): diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com hidróxido de sódio 0,01 M. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo em 273 nm. A absorção em 273 nm é entre 0,0505 a 0,0530.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar 0,5 g da amostra com 25 mL de água por dois minutos e filtrar. A 10 mL desta solução, adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e cinco gotas de vermelho de metila SI. A solução apresenta coloração amarela. No máximo, 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M são necessários para a viragem da coloração do indicador para rósea.

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de acetona e completar o volume para 30 mL com água. 15 mL dessa solução devem satisfazer ao *Ensaio limite para cloretos*. Empregar como *Preparação padrão* 10 mL de solução padrão de cloreto (5 ppm Cl) adicionada de 5 mL de solução de acetona em água (85:15). No máximo 100 ppm.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por uma hora. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de fosfato de potássio 0,1 M e acetonitrila (9:1). Desgaseificar, ajustar o pH para 3,0 e filtrar.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 30 mg de amostra para balão volumétrico de 200 mL, dissolver em volume de acetonitrila que não exceda a 10% da capacidade do balão, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR, pesada com exatidão, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,15 mg/mL. Pode-se utilizar volume de acetonitrila não superior a 10% do volume total da solução para dissolver a SQR.

Solução de resolução: dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR e clorotiazida, pesadas com exatidão, em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,15 mg/mL de cada.

Injetar replicatas de 20 µL de *Solução de resolução*. O desvio padrão das áreas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,8 para clorotiazida e 1 para hidroclorotiazida e a resolução entre a hidroclorotiazida e a clorotiazida é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e para a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida, com 20 mL de acetona. Filtrar e evaporar o filtrado até secar. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Hidroclorotiazida*.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila e álcool isopropílico (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida, com 10 mL de acetona. Filtrar.

Solução (2): solução de hidroclorotiazida SQR a 1 mg/mL em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 60% (Q) da quantidade declarada de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida, com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante 20 minutos. Diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir com água até concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 273 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 520$, em 273 nm.

B. Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Hidroclorotiazida*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 20 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos. Adicionar 20 mL de acetonitrila e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos. Adicionar 50 mL de *Fase móvel* e agitar, mecanicamente, durante 10 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado.

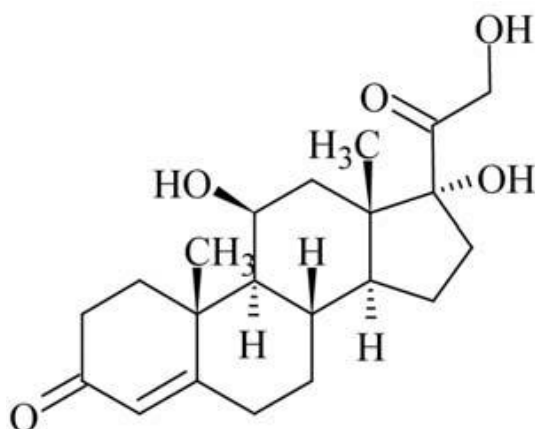
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HIDROCORTISONA*Hydrocortisonum* $C_{21}H_{30}O_5$; 362,47

hidrocortisona; 04664

(11 β)-11,17,21-Tri-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona

[50-23-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{21}H_{30}O_5$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 214 °C a 215 °C, com decomposição.

Rotação óptica (5.2.8): +150° a +156°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidrocortisona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,0002% (p/v) em álcool etílico, há máximos idênticos aos observados no espectro da solução preparada de maneira similar de hidrocortisona SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool etílico (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 μ L de cada uma das soluções descritas a seguir:

Solução (1): dissolver cerca de 20 mg da amostra em 10 mL de mistura de clorofórmio-álcool metílico (9:1).

Solução (2): pipetar 1 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de clorofórmio e álcool metílico (9:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar a placa sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (2,0%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 100 mg de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, 20 mg de amostra para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool etílico e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool etílico. Preparar solução de hidrocortisona SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{30}O_5$ a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) e fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e álcool metílico (50:25:25).

Diluyente: mistura de álcool metílico e água (1;1).

Solução padrão interno: preparar solução de propilparabeno a 1 mg/mL em álcool metílico.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e diluir com álcool metílico até completar o volume e homogeneizar. Transferir 2,0 mL dessa solução e 2,0 mL de *Solução padrão interno* para um balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg hidrocortisona SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em álcool metílico, completar o volume e homogeneizar de modo a obter uma solução com concentração aproximada de 1 mg/mL. transferir 2,0 mL dessa solução e 2,0 mL de *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 3000 pratos teóricos para hidrocortisona. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para hidrocortisona e 1,8 para propilparabeno. O fator de cauda é, no máximo, 1,2. A resolução entre propilparabeno e hidrocortisona é, no mínimo, 9,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à hidrocortisona e ao propilparabeno. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{30}O_5$ a partir das respostas obtidas para a relação hidrocortisona/propilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

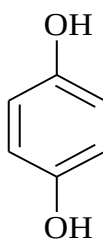
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

HIDROQUINONA*Hydrochinonum*

C₆H₆O₂; 110,11
hidroquinona; 09457
1,4-Benzenodiol
[123-31-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo 100,5% de C₆H₆O₂, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais brancos e cristalinos que se tornam escuros à exposição ao ar.

Solubilidade. Solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 170 °C a 171 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroquinona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,0025% (p/v) preparada em álcool metílico, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de hidroquinona SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). Determinar em 3 g da amostra. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em 100 mL de uma mistura de água e ácido sulfúrico 0,05 *M* (10:1) e adicionar 3 mL de difenilamina SR. Titular com sulfato cérico 0,05 *M* SV até o aparecimento de cor vermelha. Cada mL de sulfato cérico 0,05 *M* SV equivale a 5,506 mg de C₆H₆O₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Despigmentante.

HIDROXICOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Hidroxicobalamina solução injetável contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 115% da quantidade declarada de $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$.

IDENTIFICAÇÃO

Diluir 3 mL da solução injetável para 100 mL utilizando tampão pH 4,0 descrito a seguir: dissolver 2,61 g de acetato de sódio e 20,5 g de cloreto de sódio em 5,25 mL de ácido acético glacial e água suficiente para perfazer 1500 mL de solução. Ajustar o pH se necessário. No espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14) há máximos em (352 ± 1) nm e em (528 ± 2) nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 352 nm e 528 nm está compreendida entre 2,7 e 3,3.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 3,5 a 5,0.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,4 UE/ μ g de hidroxicobalamina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*.

Tampão borato pH 9,3: dissolver 28,3 g de tetraborato sódico e 402 mg de ácido bórico em água suficiente para perfazer 1500 mL de solução e homogeneizar. Ajustar o pH se necessário.

Solução amostra: transferir volume, medido com exatidão, da solução injetável, equivalente a cerca de 5 mg de hidroxicobalamina, para um balão volumétrico de 50 mL, contendo 25 mL de *Tampão borato pH 9,3*. Adicionar 5 mL de solução de cianeto de potássio (1:10 000). Deixar em repouso durante 30 minutos à temperatura ambiente e diluir com *Tampão borato pH 9,3* até o volume indicado e homogeneizar. Transferir 15 mL dessa solução para um segundo balão volumétrico de 50 mL, diluir com *Tampão borato pH 9,3* até o volume indicado e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver, em *Tampão borato pH 9,3*, uma quantidade suficiente de cianocobalamina SQR, pesada com exatidão, e diluir quantitativamente, passo a passo se necessário, para obter uma solução a 30 μ g/mL.

Procedimento: determinar as absorvâncias das soluções em cubetas de 1 cm, em comprimento de onda de absorção máxima em cerca de 361 nm, em espectrofotômetro apropriado, utilizando *Tampão borato pH 9,3* como branco. Calcular a quantidade, em mg de $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$, em cada mL da solução injetável, segundo a expressão:

$$\frac{1346,38}{1355,39} \times \frac{0,1667 \times C}{V} \times \frac{A_u}{A_s}$$

em que

1346,38 e 1355,39 = são as massas molares de hidroxycobalamina e cianocobalamina, respectivamente;

C = concentração em $\mu\text{g/mL}$ da solução de SQR de cianocobalamina na preparação da *Solução padrão*;

V = volume em mL, da solução injetável utilizada;

A_u e A_s = absorvâncias da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, respectivamente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de doses únicas ou múltiplas de vidro tipo I protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO

Aluminii hydroxidum

Al(OH)₃; 78,00
Al₂O₃; 101,96
hidróxido de alumínio; 04694
Hidróxido de alumínio
[21645-51-2]

Contém o equivalente a, no mínimo, 47,0% e, no máximo, 60,0% de Al₂O₃.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, amorfo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Solúvel em soluções de ácidos e hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar 15 mg da amostra em 2 mL de água e 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M. Filtrar. Acrescentar 0,5 mL de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar hidróxido de sódio 2 M, gota a gota. Forma-se precipitado branco gelatinoso que se dissolve em excesso de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, gradualmente, cloreto de amônio SR. Produz-se precipitado branco gelatinoso.

B. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 2,5 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico SR, aquecer em banho-maria e completar o volume para 100 mL com água. A preparação obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25) e não mais corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12) descrita a seguir.

Solução de referência de cor: preparar mistura de *Solução base de cloreto férrico*, *Solução base de cloreto cobaltoso* e *Solução base de sulfato cúprico* (96:2:2) (5.2.12). Transferir 1,5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico a 1% (p/v).

Alcalinidade. Agitar cerca de 1 g da amostra em 20 mL de água isenta de dióxido de carbono, durante um minuto. Filtrar. Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI a 10 mL do filtrado. Se desenvolver coloração rosa, no máximo, 0,3 mL de ácido clorídrico 0,1 M é necessário para neutralizar 10 mL do filtrado.

Capacidade neutralizante. Agitar 0,5 g da amostra em 100 mL de água mantida à 37 °C durante todo o tempo do teste. Adicionar 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M a 37 °C e agitar continuamente. O pH da solução após 10 minutos, 15 minutos e 20 minutos é, no mínimo, 1,8, 2,3 e 3,0, respectivamente. Em nenhum momento, é superior a 4,5. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M a 37 °C e agitar continuamente por uma hora. Adicionar hidróxido de sódio 0,1 M a 37 °C até pH 3,5. No máximo, 35 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar *Método visual*. Utilizar 30 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo, 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*, exceto que a *Preparação padrão* e a *Preparação amostra* não devem ser diluídas para 50 mL. No máximo, 1,0% (10 000 ppm).

Preparação amostra: dissolver 0,106 g da amostra, sob aquecimento, em 10 mL de ácido nítrico 2 M e completar o volume para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução obtida para tubo adequado e diluir para 25 mL com água

Preparação padrão: Transferir 0,3 mL de ácido clorídrico 0,01 M para tubo adequado e diluir para 25 mL com água.

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 0,33 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M com auxílio de aquecimento, filtrar, se necessário, e diluir para 25 mL com água. No máximo, 0,006% (60 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Diluir 4 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 100 mL com água. Utilizar 15 mL desta preparação. Para a *Preparação padrão*, utilizar 0,3 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo, 1,0% (10 000 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Alumínio*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,8 g da amostra e dissolver em 10 mL de ácido clorídrico SR aquecendo em banho-maria. Deixar esfriar e diluir para 50 mL com água. A 10 mL dessa solução, adicionar amônia SR até iniciar a formação de precipitado. Adicionar volume suficiente de ácido clorídrico SR, necessário para dissolver o precipitado, e diluir para 20 mL com água. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 5,098 mg de Al_2O_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Os comprimidos mastigáveis podem conter agentes edulcorantes.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 15 mg de hidróxido de alumínio, adicionar 2 mL de água e 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M. Filtrar. Acrescentar 0,5 mL de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar hidróxido de sódio 2 M, gota a gota. Forma-se precipitado branco gelatinoso que dissolve em excesso de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, gradualmente, cloreto de amônio SR. Forma-se precipitado branco gelatinoso.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 15 mg de hidróxido de alumínio em 2 mL de água. Satisfaz às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Transferir quantidade da amostra equivalente a um comprimido para um béquer de 250 mL. Adicionar 70 mL de água e misturar com agitador magnético por aproximadamente um minuto. Transferir 25 mL de ácido clorídrico M SV e agitar por 15 minutos. Titular o excesso de ácido imediatamente e, em um período adicional que não exceda a cinco minutos, com hidróxido de sódio 0,5 M SV para obter um pH estável de 3,5 (por 10 a 15 segundos). Conduzir o teste à temperatura de $(37 \pm 3)^\circ\text{C}$. No mínimo, 5 mEq de ácido é consumido e, no mínimo, 55,0% do valor esperado de mEq, a partir da quantidade declarada de hidróxido de alumínio, é obtido. Cada mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$ tem capacidade de neutralização de 0,0385 mEq.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesquisar quantidade do pó equivalente a 1,2 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, adicionar 15 mL de ácido clorídrico concentrado e aquecer até dissolver. Diluir com água para cerca de 100 mL, agitar, filtrar quantitativamente para balão volumétrico de 500 mL, lavando o filtro com água. Completar o volume com água e agitar. Transferir 20 mL dessa solução para um erlenmeyer de 250 mL, adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,05 M SV e 20 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio e aquecer até fervura por cinco minutos. Esfriar, adicionar 50 mL de álcool etílico e 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v). Titular a solução com sulfato de zinco 0,05 M SV até coloração rósea.

Realizar prova em branco, empregando 20 mL de água ao invés de 20 mL de solução amostra. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 3,900 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO GEL

Gel de hidróxido de alumínio é uma suspensão de hidróxido de alumínio amorfo, na qual há substituição parcial de carbonato por hidróxido. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 1 g da amostra, adicionar 4 mL de ácido clorídrico concentrado. Aquecer a 60 °C por uma hora, resfriar, diluir para 50 mL com água e filtrar se necessário. A 10 mL da solução obtida, adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,5 de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar, lentamente, 5 mL de hidróxido de sódio 2 M e deixar em repouso por uma hora. Produz-se precipitado branco gelatinoso que se dissolve pela adição de 5 mL de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, lentamente, 5 mL de cloreto de amônio SR e deixar em repouso por 30 minutos. Produz-se novamente precipitado branco gelatinoso.

B. A 1 g da amostra, adicionar 4 mL de ácido clorídrico concentrado. Aquecer a 60 °C por uma hora, resfriar, diluir para 50 mL com água e filtrar se necessário. A solução obtida satisfaz às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 5,5 a 8,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de cloretos. Transferir quantidade da amostra, pesada com exatidão, equivalente a 0,6 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, para cápsula de porcelana. Adicionar 0,1 mL de cromato de potássio SR e 25 mL de água. Agitar. Gotejar nitrato de prata 0,1 M até coloração rosa persistente. No máximo, 8 mL de nitrato de prata 0,1 M são gastos (4,7%).

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, equivalente a 0,3 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, em 20 mL de ácido sulfúrico 10 M. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2,3 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico M e 10 mL de água. Adicionar 0,5 mL de ácido nítrico e deixar em ebulição por 30 segundos. Esfriar, adicionar 2 g de cloreto de amônio e 2 g de tiocianato de amônio e extrair com duas porções de 10 mL de mistura de álcool isoamílico e éter etílico (1:1). Adicionar, à fase aquosa, 2 g de ácido cítrico e diluir para 40 mL com água. Utilizar 18 mL da solução resultante e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, equivalente a 0,15 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, em 5 mL de ácido clorídrico 3 M, aquecendo se necessário. Filtrar e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,8% (8000 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Transferir quantidade da amostra, pesada com exatidão, equivalente a 1,5 g de $\text{Al}(\text{OH})_3$, para béquer e adicionar 15 mL de ácido clorídrico concentrado, aquecendo para completa solubilização. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com água. Transferir 20 mL da solução para erlenmeyer de 250 mL e adicionar, com agitação constante, 25 mL de edetato dissódico 0,05 M SV e 20 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio. Aquecer por cinco minutos. Resfriar, adicionar 50 mL de álcool etílico e 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v) em álcool etílico. Titular com sulfato de zinco 0,05 M SV até mudança de cor de violeta-esverdeada para rosa. Realizar ensaio em branco, utilizando 20 mL de água, e fazer as correções necessárias. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 3,900 mg de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HIDRÓXIDO DE CÁLCIO

Calcii hydroxidum

Ca(OH)₂; 74,09
hidróxido de cálcio; 04696
Hidróxido de cálcio
[1305-62-0]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Ca(OH)₂.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em glicerol. Solúvel em ácidos, com liberação de calor.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir 0,8 g da amostra para gral de vidro, adicionar 10 mL de água, 0,5 mL de fenolftaleína SI e homogeneizar. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 17,5 mL de ácido clorídrico *M*. A suspensão torna-se incolor, sem efervescência. Triturar a mistura por um minuto. A cor vermelha aparece novamente. Adicionar 6 mL de ácido clorídrico *M* e triturar. A solução torna-se incolor.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em ácido clorídrico SR e diluir para 10 mL com água. A solução satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Alcalinidade e metais alcalinos terrosos. Dissolver 1 g da amostra em mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 40 mL de água. Aquecer até ebulição e adicionar 50 mL de ácido oxálico SR. Neutralizar com amônia e completar o volume para 200 mL com água. Deixar em repouso por uma hora e filtrar com filtro adequado. A 100 mL do filtrado, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico, cuidadosamente. Evaporar até secura e incinerar. No máximo, 20 mg de resíduos (4,0% de sulfatos).

Limite de carbonatos. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico *M* SV à solução obtida em *Doseamento*. Titular com hidróxido de sódio *M* SV utilizando 0,5 mL de alaranjado de metila SI como indicador. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV equivale a 50,05 mg de carbonato de cálcio. No máximo, 5,0% de CaCO₃.

Limite de substâncias insolúveis em ácidos. Dissolver 2 g da amostra em 30 mL de ácido clorídrico. Aquecer à ebulição e filtrar. Lavar o resíduo com água quente e incinerar. O peso do resíduo não é maior que 10 mg. No máximo, 0,5%.

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver 0,75 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico. Prosseguir conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. A adição de 20 mL de ácido sulfúrico 3,5 *M* especificada no procedimento pode ser omitida. No máximo, 0,0004% (4 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,07 g da amostra em 7 mL de ácido nítrico. Diluir para 40 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,033% (330 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 0,3 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico SR e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,4% (4 000 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até secura. Dissolver o resíduo em 20 mL de água. Filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar em mufla a 900 ± 25 °C, até peso constante. No máximo, 34,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1,5 g da amostra e transferir para gral de vidro. Adicionar 20 mL a 30 mL de água e 0,5 mL de fenolftaleína SI. Titular com ácido clorídrico M SV, triturando a substância até desaparecimento da cor vermelha. Cada mL de ácido clorídrico M SV equivale a 37,045 mg de Ca(OH)_2 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adstringente.

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

Magnesi hydroxidum

Mg(OH)₂; 58,32
hidróxido de magnésio; 04697
Hidróxido de magnésio
[1309-42-8]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Mg(OH)₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco, fino, amorfo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Solúvel em soluções de ácidos diluídos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Preparar suspensão aquosa da amostra e adicionar fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração rósea.

B. Dissolver cerca de 15 mg da amostra em 2 mL de ácido nítrico SR e neutralizar com solução de hidróxido de sódio 8,5% (p/v). A solução satisfaz às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em mistura de 50 mL de ácido acético SR e 50 mL de água. Desenvolve-se leve efervescência. Ferver por dois minutos e diluir para 100 mL com ácido acético 2 M. Filtrar em cadinho-filtro de porcelana ou sílica, previamente calcinado e tarado, de porosidade adequada para obter um filtrado límpido. A preparação obtida não é mais intensamente corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12) descrita a seguir.

Solução de referência de cor: preparar mistura de três partes da *Solução base de cloreto cobaltoso*, 2,4 partes da *Solução base de sulfato cúprico*, três partes da *Solução base de cloreto férrico* e 1,6 partes de ácido clorídrico a 1% (p/v). No momento do uso, diluir 3,75 volumes dessa solução com 6,25 volumes de ácido clorídrico a 1% (p/v).

Limite de substâncias insolúveis em ácido acético. O peso do resíduo obtido em *Aspecto da preparação*, após lavagem com ácido acético 2 M, dessecação e incineração a 600 °C, é, no máximo, 5 mg. No máximo, 0,1%.

Limite de substâncias solúveis. Misturar 2 g da amostra com 100 mL de água e ferver por cinco minutos. Filtrar ainda quente, em funil de vidro sinterizado, resfriar e diluir para 100 mL com água. Evaporar 50 mL da solução obtida à secura e dessecar entre 100 °C e 105 °C. O peso do resíduo é, no máximo, 20 mg. No máximo, 2,0%.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0004% (4 ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Diluir 1,3 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 150 mL com água. Determinar em 15 mL desta solução. No máximo, 1,5% (15 000 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 7 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Para a *Preparação padrão*, utilizar 1 mL de ácido clorídrico 0,01 M. No máximo, 0,1% (1000 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 0,143 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico 2 M e diluir para 10 mL com água destilada. Utilizar 1 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método I*. Utilizar 10 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)*. No máximo, 0,07% (700 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até secar. Próximo ao final da evaporação, agitar o resíduo com frequência para desintegrá-lo, de modo a obter um pó fino seco. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e filtrar. Adicionar ao filtrado 2 mL de ácido acético M e diluir com água para 25 mL. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 2 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Para a *Preparação padrão*, utilizar 1 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo, 0,5% (5000 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 2,0%.

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 0,5 g da amostra. Aquecer, gradativamente, até 900 °C $\pm$ 25 °C e calcinar até peso constante. No máximo, 41,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 2 M e proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para magnésio. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 5,832 mg de $Mg(OH)_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO

Kalii hydroxidum

KOH; 56,11
hidróxido de potássio; 04698
Hidróxido de potássio
[1310-58-3]

Contém, no mínimo, 85,0% e, no máximo, 100,5% de KOH.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Partículas brancas ou levemente amareladas, cristalinas, fornecidas como esferas, raspas, bastões ou pedaços irregulares. Higroscópico e deliquescente, absorve rapidamente o dióxido de carbono atmosférico. Ponto de fusão (5.2.2): funde em torno de 360 °C.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. Diluir 1 mL para 100 mL com o mesmo solvente. O pH (5.2.19) da solução resultante é, no mínimo, 10,5.

B. A solução aquosa da amostra a 1% (p/v) satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Limite de carbonatos. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Cada mL de ácido clorídrico *M* necessário para a viragem da solução de azul de bromofenol SI equivale a 69,103 mg de K₂CO₃. No máximo, 2,0%.

Limite de sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria atômica* (5.2.13.1.1). Dissolver 1 g da amostra em 50 mL de água, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico e completar a 100 mL com água. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com água. Preparar a solução de referência dissolvendo, em água, 0,5084 g de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C por três horas, e diluir para 1000 mL com o mesmo solvente (0,2 mg/mL de sódio). Diluir com água para o preparo das soluções padrão, conforme necessário. Efetuar a leitura em 589 nm, usando como fonte de radiação lâmpada de cátodo oco de sódio e chama do tipo ar-acetileno. No máximo, 1,0% (10 000 ppm).

Alumínio (5.3.2.10). *Exigido para hidróxido de potássio destinado à preparação de soluções de hemodiálise.* Dissolver 20 g da amostra em 100 mL de água e adicionar 10 mL de tampão de acetato pH 6,0. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar, como solução de referência, mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio* (2 ppm Al), 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco utilizar mistura de 10 mL de solução tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo, 0,00002% (0,2 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Pesar, com exatidão, 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, resfriando 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).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método III*. Dissolver 10 g da amostra em 15 mL de água. Cuidadosamente, adicionar 12 mL de ácido clorídrico, resfriar, diluir com ácido clorídrico 7,3% (p/v) e completar a 50 mL com o mesmo solvente. Utilizar 5 mL dessa solução. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Diluir 10 mL da solução obtida no teste para *Ferro* a 20 mL com água. Utilizar, como referência, *Solução padrão de chumbo (1 ppm Pb)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Pesar, com exatidão, cerca de 15 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 15 mL de água. Adicionar, lentamente, 12 mL de ácido clorídrico, resfriar, e diluir para 50 mL com ácido clorídrico diluído. Utilizar 30 mL da solução obtida e 1 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra e dissolver em 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 25 mL de cloreto de bário 0,025 M, recentemente preparado, e 0,3 mL de fenolftaleína SI. Adicionar, lentamente, sob agitação, 25 mL de ácido clorídrico M SV. Continuar a titulação com ácido clorídrico M SV até a viragem do indicador, de rosa para incolor. Adicionar 0,3 mL de solução de azul de bromofenol SI e continuar a titulação com ácido clorídrico M SV até a viragem do indicador de violeta-azulado para amarelo. Cada mL de ácido clorídrico M SV utilizado na segunda parte da titulação equivale a 69,103 mg de K₂CO₃. Cada mL de ácido clorídrico M SV utilizado na combinação das titulações equivale a 56,110 mg de alcalinidade total, calculada como KOH.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e não metálicos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

HIDRÓXIDO DE SÓDIO

Natrii hydroxidum

NaOH; 40,00
hidróxido de sódio; 04699
Hidróxido de sódio
[1310-73-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 100,5% de NaOH.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Massa cristalina branca a quase branca, fornecida como esferas, escamas ou outras formas, deliquescente, absorve dióxido de carbono prontamente.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A solução da amostra a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Transferir 5 g da amostra, pesada com exatidão, para um balão volumétrico de 50 mL. Diluir com água, completar o volume e homogeneizar. A preparação aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). No mínimo, 11,0. Determinar em solução aquosa a 0,01% (p/v).

Limite de carbonatos. Determinar conforme descrito em *Doseamento*. No máximo, 2,0% considerando o cálculo para Na₂CO₃.

Potássio. Acidificar 5 mL de uma solução a 5% (p/v) com ácido acético 6 M e adicionar cinco gotas de cobaltinitrito de sódio SR. Nenhum precipitado é formado.

Metais pesados (5.3.2.3). Pesar 1 g da amostra, solubilizar em 20 mL de água e acrescentar 8 mL de ácido clorídrico 3 M. Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

DOSEAMENTO

Dissolver 2 g da amostra, pesada com exatidão, em 80 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 0,3 mL de fenolftaleína SI e titular com ácido clorídrico M SV. Adicionar 0,3 mL de solução de alaranjado de metila SI e continuar a titulação com ácido clorídrico M SV. Cada mL de ácido clorídrico M SV utilizado na segunda parte da titulação equivale a a 0,1060 g de Na₂CO₃, e cada mL do ácido clorídrico M SV utilizado na titulação total equivale a a 40,000 mg do total de álcali, calculado como NaOH.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos e bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente alcalinizante.

HIPOCLORITO DE SÓDIO SOLUÇÃO DILUÍDA

Solução aquosa de hipoclorito de sódio. Contém, no mínimo, 2,0% (p/v) e, no máximo, 3,0% (p/v) de NaClO, equivalente a, no mínimo, 1,9% (p/v) e, no máximo, 2,9% (p/v) de cloro ativo. Líquido límpido de cor amarelo-pálida esverdeada, com odor de cloro. É suscetível à luz e se deteriora gradualmente.

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. Imergir, em 1 mL da amostra, papel de tornassol vermelho. A coloração do papel passa para azul, descorando-se em seguida.

E. A solução acidificada obtida no teste **C.** de *Identificação* satisfaz ao teste de chama para íons sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). No mínimo, 11,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de cálcio. Transferir 10 g da amostra para béquer de 150 mL, adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido clorídrico e 1 g de iodeto de potássio. Aquecer por cinco minutos, resfriar e adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio a 30% (v/v). Evaporar até secar, resfriar, adicionar 2 mL de ácido clorídrico e 2 mL de peróxido de hidrogênio a 30% (v/v). Lavar as paredes internas do béquer com poucos mililitros de água e filtrar, se necessário. Adicionar ao filtrado 3 mL de hidróxido de amônio e 5 mL de oxalato de amônio a 3,5% (p/v). Transferir quantitativamente para tubo de Nessler, completar o volume para 25 mL e homogeneizar. Nenhuma turbidez produzida dentro 15 minutos excede à da preparação padrão, obtida submetendo-se 10 mL de solução padrão de cálcio (10 ppm Ca) ao mesmo tratamento dado à amostra. No máximo, 0,001% (10 ppm).

DOSEAMENTO

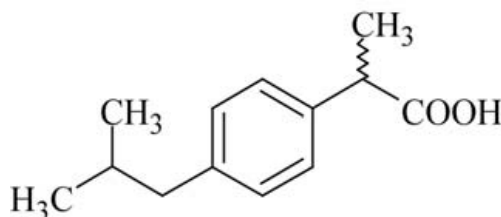
Transferir, quantitativamente, 3 mL da amostra ou volume contendo entre 60 mg e 90 mg de NaClO ou entre 57 mg e 87 mg de cloro ativo para erlenmeyer de 250 mL com tampa. Adicionar cerca de 50 mL de água, 1 g de iodeto de potássio e 10 mL de ácido acético 6 M. Tampar, agitar e deixar em repouso, ao abrigo da luz, por 15 minutos. Lavar as paredes do frasco com poucos mililitros de água e titular o iodo formado com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Adicionar 1 mL de amido SR quando a coloração da solução se tornar amarelo-esverdeada. Continuar a titulação até o 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

IBUPROFENO*Ibuprofenum* $C_{13}H_{18}O_2$; 206,29

ibuprofeno; 04766

Ácido α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético

[15687-27-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{13}H_{18}O_2$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e em álcool metílico. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 75 °C a 78 °C.

Rotação óptica (5.2.8): +0,05° a –0,05°. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ibuprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 240 nm a 300 nm, da solução a 0,025% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de ibuprofeno SQR. As respectivas absorvâncias, calculadas em relação à substância anidra, nos comprimentos de onda de 264 nm e 273 nm, diferem, no máximo, 3,0%.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 10% (p/v) em álcool etílico é límpida (5.2.25).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de etila e ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 100 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Solução (2): solução a 1 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em mistura de álcool etílico e ácido clorídrico (10:1), aquecer em estufa a 100 °C por cinco minutos e nebulizar com cloreto férrico a 5% (p/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da substância. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de álcool etílico. Adicionar 3 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até a viragem para rosa. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico, anti-inflamatório.

IBUPROFENO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{18}O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno com 20 mL de acetona, agitar, filtrar e evaporar o filtrado até secar em corrente de ar, sem aquecimento. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observadas no espectro de ibuprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Recristalizar o resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com éter de petróleo. A temperatura de fusão (5.2.2) do resíduo é cerca de 75 °C.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,2, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 150 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH 7,2, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 221 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{18}O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ibuprofeno SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 60% (Q) da quantidade declarada de $C_{13}H_{18}O_2$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel como suporte e uma mistura de *n*-hexano, acetato de etila e ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas seguir.

Solução (1): agitar quantidade de pó equivalente a 0,2 g de ibuprofeno com 10 mL de clorofórmio, filtrar e reservar o filtrado. Repetir o procedimento com mais duas porções de 10 mL de clorofórmio

e reunir os extratos clorofórmicos. Evaporar o filtrado até cerca de 1 mL e adicionar quantidade suficiente de clorofórmio para 2 mL.

Solução (2): diluir um volume da *Solução (1)* para 100 volumes com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em mistura de álcool etílico e ácido clorídrico (10:1), aquecer em estufa a 100 °C por cinco minutos e nebulizar com solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/v). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Água (5.2.20.1). No máximo, 5,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno com 20 mL de clorofórmio. Filtrar em funil de vidro sinterizado e lavar o resíduo obtido com 50 mL de álcool etílico, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até viragem para rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 264 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico, água e álcool metílico (3:247:750).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de ibuprofeno para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel*, agitar por 30 minutos, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar. Centrifugar uma porção da suspensão obtida e usar o líquido sobrenadante.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ibuprofeno SQR na *Fase móvel* de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{18}O_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{18}O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Evaporar gotas da *Solução (1)* e da *Solução (2)* do teste de identificação **B.** em corrente de ar fria. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo da *Solução (1)*, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do resíduo da *Solução (2)*, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de butila e ácido acético glacial (17:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume da suspensão oral equivalente a 200 mg de ibuprofeno para funil de separação, adicionar 10 mL de clorofórmio, misturar durante um minuto. Após a separação das fases, passar a camada inferior através de filtro contendo 2 g de sulfato de sódio anidro. Usar o filtrado. Utilizar uma porção dessa solução para o teste de identificação **A.**

Solução (2): solução de ibuprofeno SQR a 20 mg/mL em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,6 a 4,6.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,2, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução de padrão interno: solução de benzofenona a 0,3 mg/mL em acetonitrila.

Solução amostra: retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Misturar 5 mL do filtrado com 5 mL da *Solução de padrão interno*.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ibuprofeno SQR, no meio de dissolução, de modo a obter solução a 0,011Q mg/mL; Q é a quantidade rotulada, em mg, de ibuprofeno em cada mL de suspensão oral. Misturar 5 mL desta solução com 5 mL da *Solução de padrão interno*.

Injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₃H₁₈O₂ dissolvido no meio, por meio da fórmula:

$$90.000(C/L)(D/P_u)(R_u/R_s)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de ibuprofeno SQR na *Solução padrão*;

L = quantidade rotulada, em mg/mL, de ibuprofeno na suspensão oral;

D = densidade, em g/mL, da suspensão oral;

P_u = peso, em g, da suspensão oral adicionada no meio de dissolução;

R_u = razão entre as áreas sob os picos de ibuprofeno e benzofenona obtidos na *Solução amostra* e

R_s = razão entre as áreas sob os picos de ibuprofeno e benzofenona obtidos na *Solução padrão*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de C₁₃H₁₈O₂ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de ibuprofeno composto relacionado C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 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 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,01 M e acetonitrila (63:37).

Diluyente: mistura de acetonitrila e água (1:1).

Solução (1): agitar o frasco contendo a amostra e transferir, imediatamente, o equivalente a 60 mg de ibuprofeno para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 20 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetonitrila. A solução deverá ser filtrada em membrana 0,22 µm.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ibuprofeno composto relacionado C SQR em acetonitrila, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 18 mL de *Diluyente* e completar o volume com acetonitrila. A solução deverá ser filtrada em membrana 0,22 µm. Esta solução padrão contém, aproximadamente, 0,0012 mg/mL de *ibuprofeno composto relacionado C*.

Solução de resolução: transferir 1,5 mL da *Solução (1)* e 9 mL de solução de ibuprofeno SQR a 1,2 mg/mL em *Diluyente*, preparada no *Doseamento*, para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com acetonitrila. A solução deverá ser filtrada em membrana 0,22 µm.

Procedimento: injetar, separadamente, 35 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para ibuprofeno e 1,3 para *ibuprofeno composto relacionado C*. A resolução entre os picos de *ibuprofeno composto relacionado C* e ibuprofeno é, no mínimo, 1,5. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de réplicas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%. Calcular a porcentagem de *ibuprofeno composto relacionado C* na suspensão oral por meio da fórmula:

$$(12.500C/VL)(A_u/A_s)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de *ibuprofeno composto relacionado C* SQR na *Solução (2)*;

V = quantidade, em mL, de suspensão oral utilizada para preparar a *Solução amostra* do *Doseamento*;

L = quantidade rotulada, em mg/mL, de *ibuprofeno* na suspensão oral;

A_u e A_s = áreas sob os picos de *ibuprofeno composto relacionado C* obtidas a partir da *Solução (1)* e a *Solução (2)*.

No máximo, 0,25%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 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 ácido fosfórico 0,01 M e acetonitrila (63:37).

Diluyente: mistura de acetonitrila e água (1:1)

Solução de padrão interno: solução de benzofenona a 3,2 mg/mL em acetonitrila.

Solução amostra: agitar o frasco contendo a amostra e transferir, imediatamente, o equivalente a 60 mg de *ibuprofeno* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 10 mL dessa solução e 2,5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com acetonitrila.

Solução padrão: solução de *ibuprofeno SQR* a 1,2 mg/mL em *Diluyente*. Transferir 10 mL dessa solução e 2,5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com acetonitrila.

Injetar replicatas de 5 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são 0,9 para benzofenona e 1,0 para *ibuprofeno*. A resolução entre *ibuprofeno* e benzofenona é, no mínimo, 1,5. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 5 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{18}O_2$ na suspensão oral por meio da fórmula:

$$125C(D/P_u)(R_u/R_s)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de ibuprofeno SQR na *Solução padrão*;

D = densidade, em g/mL da suspensão oral;

P_u = massa, em g, da suspensão oral utilizada para o preparo da *Solução amostra*;

R_u = razão entre as áreas sob os picos de ibuprofeno e benzofenona obtidos na *Solução amostra* e

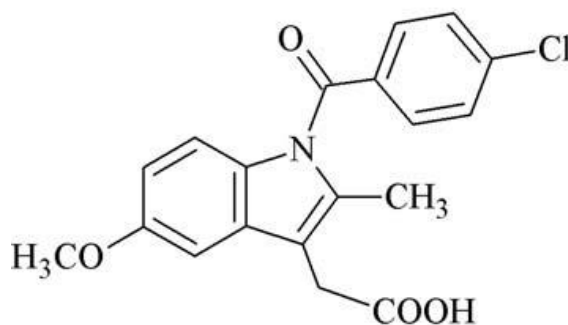
R_s = razão entre as áreas sob os picos de ibuprofeno e benzofenona obtidos na *Solução padrão*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

INDOMETACINA*Indometacinum* $C_{19}H_{16}ClNO_4$; 357,79

indometacina; 04889

Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético
[53-86-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{19}H_{16}ClNO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou amarelo. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 158 °C a 162 °C.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver as substâncias, separadamente, em álcool metílico e evaporar até *secura*. Obter novos espectros com os resíduos.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 nm a 400 nm, de solução a 0,0025% (p/v) em mistura de álcool metílico e ácido clorídrico (9:1), há máximo em 318 nm. A absorvância em 318 nm está compreendida entre 0,425 e 0,475.

C. Adicionar, a 0,1 mL de solução da amostra a 1% (p/v) em álcool etílico, 2 mL de mistura, recém preparada, de cloridrato de hidroxilamina a 25% (p/v) e hidróxido de sódio SR (1:3). Adicionar 2 mL de ácido clorídrico a 20% (p/v), 1 mL de cloreto férrico a 1,3% (p/v) e homogeneizar. Desenvolve-se coloração rosa-violeta.

D. Adicionar, a 0,5 mL de solução da amostra a 1% (p/v) em álcool etílico, 0,5 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído SR. Solubilizar o precipitado formado, sob agitação. Aquecer em banho-

maria. Produz-se coloração verde-azulada. Aquecer por cinco minutos e resfriar em banho de gelo por dois minutos. Forma-se precipitado e a coloração muda para verde-acinzentada. Adicionar 3 mL de álcool etílico. A preparação torna-se clara e de coloração rosa-violeta.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando suspensão de sílica-gel HF₂₅₄ em fosfato de sódio monobásico a 4,68% (p/v) para preparar o suporte da cromatoplaça, e mistura de éter de petróleo e éter etílico (30:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 20 mg/mL em álcool metílico. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* a 200 mL com álcool metílico, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar 2 g da amostra e proceder conforme descrito em *Método IV*. Preparar a solução padrão utilizando 4 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,3 g da amostra em 75 mL de acetona. Borbulhar nitrogênio isento de dióxido de carbono, por 15 minutos. Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, mantendo o fluxo de nitrogênio constante, até coloração rósea. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 35,779 mg de C₁₉H₁₆ClNO₄.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M e fosfato de sódio dibásico 0,01 M, preparada utilizando mistura de acetonitrila e água (1:1) como solvente.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver em *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: solução de indometacina SQR a 0,1 mg/mL em *Fase móvel*.

A eficiência da coluna é, no mínimo, 500 pratos teóricos/coluna. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₉H₁₆ClNO₄ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório, analgésico.

INDOMETACINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o pó e misturar quantidade equivalente a 50 mg de indometacina com 10 mL de acetona durante dois minutos e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para erlenmeyer com tampa, adicionar 20 mL de água e agitar durante dois minutos até formação de precipitado cristalino. Filtrar e recolher os cristais. Secar os cristais à temperatura ambiente e dessecar em estufa a 100 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) dos cristais, dispersos em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, há máximo em 320 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool metílico (4:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 25 mg de indometacina com 25 mL de álcool metílico, obtendo solução a 1 mg/mL. Filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de indometacina SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

D. Misturar quantidade do pó obtido no teste **A.** de *Identificação*, equivalente a 25 mg de indometacina, com 2 mL de água e adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarelo-clara, que enfraquece rapidamente.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir o conteúdo de cada cápsula para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de água, deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de álcool metílico, agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com mistura de álcool metílico e tampão fosfato pH 7,2 (1:1) até concentração de 0,0025% (p/v). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), 750 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 318 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de indometacina SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ se dissolvem em 20 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Indometacina*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de indometacina com 5 mL de clorofórmio e filtrar, obtendo solução a 20 mg/mL.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com clorofórmio, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a cerca de 50 mg de indometacina e transferir para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de água e deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de álcool metílico, homogeneizar, completar o volume com álcool metílico e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1), de modo a obter solução a 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 320 nm, utilizando mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 193$, em 320 nm, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

INDOMETACINA SUPOSITÓRIOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Dissolver quantidade equivalente a 0,1 g de indometacina em 50 mL de água quente e filtrar. Lavar o resíduo com água quente, deixar secar ao ar. Dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio e evaporar até secar. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio e ácido acético glacial (19:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Transferir quantidade equivalente a 25 mg de indometacina para funil de separação de 125 mL, adicionar 15 mL de água e 50 mL de éter etílico e agitar até dissolução. Transferir a camada etérea para balão volumétrico de 200 mL e extrair a camada aquosa com mais duas porções de 50 mL de éter etílico. Combinar os extratos etéreos e completar o volume com éter etílico.

Solução (2): solução a 0,125 mg/mL de indometacina SQR em mistura de álcool metílico e éter etílico (1:100). Dissolver previamente em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. Pesar os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Agitar quantidade equivalente a 25 mg de indometacina com 5 mL de água até que uma suspensão branca seja produzida. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarelo-clara que enfraquece rapidamente.

CARACTERÍSTICAS

Teste de desintegração (5.1.4.2). Realizar o teste por 90 minutos em tampão fosfato pH 6,8 utilizando três supositórios pesados com exatidão. Após o teste, remover cada supositório, secar em papel de filtro e pesar. No mínimo, 75% de cada supositório é dissolvido.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir cada supositório para balão volumétrico de 100 mL contendo 80 mL de mistura de álcool metílico e ácido acético glacial (199:1), agitar mecanicamente até dissolução do supositório e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com mistura de álcool metílico e ácido acético glacial (199:1) até concentração de 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 320 nm, utilizando álcool metílico e

ácido acético glacial (199:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ nos supositórios a partir das leituras obtidas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 10 supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Pesar, com exatidão, quantidade equivalente a cerca de 0,1 g de indometacina, transferir para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 40 mL de álcool metílico e agitar até completa dispersão. Completar o volume com álcool metílico e filtrar. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 318 nm, utilizando mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ nos supositórios a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 193$, em 318 nm, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e álcool metílico (1:1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

IODETO DE POTÁSSIO

Kalii iodidum

KI; 166,00
iodeto de potássio; 04965
Iodeto de potássio
[7681-11-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de KI, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em glicerol e solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono satisfaz às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

B. A solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação utilizada no teste **A.** de *Identificação* é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Alcalinidade. A 12,5 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,1 mL de azul bromotimol SI e titular com ácido clorídrico 0,01 M até coloração amarela. No máximo, 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M.

Iodatos. A 10 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,25 mL de amido isento de iodeto SI e 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso, protegido da luz, por dois minutos. Não se desenvolve coloração azul.

Tiosulfato. A 10 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,1 mL de amido iodetado SI e 0,1 mL de iodo 0,005 M. Desenvolve-se coloração azul.

Ferro (5.3.2.4). Diluir 5 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação* para 10 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro, Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Usar 20 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 8 g da amostra em 15 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,015% (150 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1,5 g da amostra, dissolver em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente. A 20 mL dessa solução, adicionar 40 mL de ácido clorídrico concentrado e titular com iodato de potássio 0,05 M SV, até mudança de cor de marrom para amarela. Adicionar 5 mL de clorofórmio. Continuar a titulação, agitando vigorosamente, até descoloração da camada clorofórmica. Cada mL de iodato de potássio 0,05 M SV equivale a 16,600 mg de KI.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antitireoidiano.

IODETO DE SÓDIO

Natrii iodidum

NaI; 149,89
iodeto de sódio; 04969
Iodeto de sódio
[7681-82-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,5% de NaI, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais incolores higroscópicos.

Solubilidade. Muito solúvel em água e facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução resultante satisfaz às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Alcalinidade. A 12,5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI. No máximo, 0,7 mL de ácido clorídrico 0,01 M é necessário para a viragem do indicador.

Bário. Uma solução da amostra a 20% (p/v), acidificada com ácido clorídrico, não deve se turvar com a adição de sulfato de potássio a 1% (p/v).

Iodetos. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,25 mL de amido isento de iodeto SI e 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, durante dois minutos. Não se desenvolve coloração azul.

Nitrato, nitrito e amônia. Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio M e cerca de 0,2 g de alumínio metálico a uma solução de 1 g da amostra em 5 mL de água, em um tubo de ensaio com capacidade para 40 mL. Introduzir um chumaço de algodão na parte superior do tubo e colocar um pedaço de papel tornassol vermelho na boca do tubo de ensaio. Aquecer em banho-maria por 15 minutos. Nenhuma coloração azul no papel é observada.

Potássio. Uma solução de 1 g da amostra em 2 mL de água não deve precipitar com 1 mL de bitartarato de sódio SR.

Tiosulfatos. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar 0,1 mL de amido iodetado SR e 0,1 mL de iodo 0,005 M. Desenvolve-se coloração azul.

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Utilizar 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. Utilizar 0,2 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm de Fe)*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Pesar 2 g da amostra, solubilizar em 2 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Utilizar 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* e diluir para 15 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,015% (150 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra previamente dessecada e solubilizar em 10 mL de água. Adicionar 15 mL de ácido clorídrico e titular com iodato de potássio 0,1 M SV até mudança de cor de vermelha para amarela. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Cada mL de iodato de potássio 0,1 M SV equivale a 29,978 mg de NaI.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Expectorante e anti-hipertiroidiano.

iodo

Iodum

I₂; 253,80
iodo; 04983
Iodo
[7553-56-2]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de I.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais finos, violáceos e com brilho metálico.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, solúvel em álcool etílico, pouco solúvel em glicerina. Muito solúvel em soluções concentradas de iodetos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Em um tubo de ensaio, aquecer uma pequena porção da amostra. Vapores violáceos são liberados, os quais se condensam sobre as paredes do tubo na forma de cristais azulados.

B. A uma solução saturada da amostra, adicionar solução de amido SR. Uma coloração azul é produzida. Aquecer até descoloração. Com resfriamento, a coloração azul reaparece.

ENSAIOS DE PUREZA

Cianeto. Agitar vigorosamente 1 g da amostra com 30 mL de água e filtrar. A 5 mL do filtrado, juntar dez gotas de tiosulfato de sódio 0,1 M, um cristal de sulfato ferroso, uma gota de cloreto férrico SR e ferver. Deixar esfriar. Acidificar com ácido clorídrico. Não se desenvolve coloração azul.

Sulfato. Diluir 3 mL do filtrado obtido em *Cianeto* para 5 mL com água, adicionar uma gota de ácido clorídrico e cinco gotas de cloreto de bário SR. Não se observa turvação.

Limite de brometos e cloretos. Triturar 3 g da amostra e misturar com 20 mL de água. Filtrar, lavar o filtro com água e diluir para 30 mL com o mesmo solvente. Adicionar 1 g de zinco em pó. Após descoloração da solução, filtrar, lavar o filtro com água e completar o volume para 40 mL com o mesmo solvente. A 10 mL da solução, adicionar 3 mL de amônia e 6 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M. Em seguida, filtrar novamente, lavar o filtro com água e completar o volume para 20 mL com o mesmo solvente. Tratar 10 mL da solução com 1,5 mL de ácido nítrico. Após um minuto, a opalescência apresentada pela preparação não deve ser mais intensa que a de uma preparação padrão obtida simultaneamente, com uma mistura de 10,75 mL de água, 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, 0,2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e 0,3 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M. No máximo, 0,025% (250 ppm).

Resíduo por evaporação. Transferir, quantitativamente, cerca de 5 g da amostra para uma cápsula de porcelana, aquecer em banho-maria até todo o iodo ser sublimado e, em seguida, secar em estufa a 105 °C por uma hora. No máximo, 0,05%.

DOSEAMENTO

Transferir, quantitativamente, cerca 0,2 g de iodo para erlenmeyer contendo 1 g de iodeto de potássio e 2 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido acético diluído e, após a dissolução, adicionar 50 mL de água. Titular com tiossulfato de sódio 0,1 M SV, em temperatura inferior a 15 °C, até a descoloração da cor amarelo-escura para a cor amarelo-pálida. Adicionar algumas gotas de amido SI e continuar a titulação até o desaparecimento da cor azul. Cada mL de tiossulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,690 mg de I.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz e do calor.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano, anti-hipertireoidiano.

iodo, tintura forte

A tintura de iodo forte é constituída de 6,5 g de iodo, na presença de iodeto de sódio e álcool etílico diluído. Contém, no mínimo, 5,85 g e, no máximo, 7,15 g de iodo em 100 mL de solução. O iodeto de sódio pode ser substituído pelo iodeto de potássio contendo, no mínimo, 2,25 g de iodeto em 100 mL de solução.

IDENTIFICAÇÃO

- A.** Adicionar uma gota de amostra a uma solução de amido a 0,2% (p/v). Uma cor azul é produzida.
- B.** Evaporar cerca de 3 mL da amostra em banho-maria até secura. O resíduo satisfaz à reação 1 do íon sódio (5.3.1.1).
- C.** O resíduo obtido no teste **B.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

ENSAIO DE PUREZA

Álcool (5.3.3.8). Proceder conforme descrito em *Determinação do álcool*. Entre 82% e 88,5% (v/v).

DOSEAMENTO

Iodo. Transferir 5 mL da tintura de iodo forte para erlenmeyer contendo 20 mL de água. Adicionar três gotas de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,690 mg de iodo (I).

Iodeto de sódio ou iodeto de potássio. Transferir 5 mL da tintura de iodo forte para erlenmeyer contendo 30 mL de água e adicionar 10 mL de ácido clorídrico. Titular com iodato de potássio 0,05 M SV até coloração marrom clara. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Do volume de iodato de potássio 0,05 M SV gasto, subtrair metade do volume de tiosulfato de sódio 0,1 M SV gasto no ensaio de doseamento para iodo. Cada mL de iodato de potássio 0,05 M SV remanescente equivale a 14,989 mg de iodeto de sódio (NaI) ou a 16,600 mg de iodeto de potássio (KI).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos do calor.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

iodo, tintura fraca

A tintura de iodo fraca é constituída de 2 g de iodo, na presença de 2,4 g de iodeto de sódio em 100 mL de álcool etílico a 50% (v/v). Contém, no mínimo, 1,8 g e, no máximo, 2,2 g de iodo em 100 mL de solução. O iodeto de sódio pode ser substituído pelo iodeto de potássio contendo, no mínimo, 1,35 g de iodeto em 100 mL de solução.

IDENTIFICAÇÃO

A. Adicionar uma gota de amostra a uma solução de amido a 0,2% (p/v). Uma cor azul é produzida.

B. Evaporar 3 mL da amostra em banho-maria até secura. O resíduo satisfaz à reação 1 para íon sódio (5.3.1.1) e às reações para iodeto (5.3.1.1).

ENSAIO DE PUREZA

Álcool (5.3.3.8). Proceder conforme descrito em *Determinação do álcool*. Entre 44% e 50%.

DOSEAMENTO

Iodo. Transferir 5 mL da tintura de iodo fraca para erlenmeyer contendo 20 mL de água. Adicionar três gotas de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,690 mg de iodo (I).

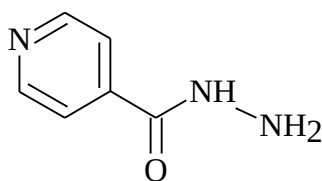
Iodeto de sódio ou iodeto de potássio. Transferir 5 mL da tintura de iodo fraca para erlenmeyer contendo 30 mL de água e adicionar 10 mL de ácido clorídrico. Titular com iodato de potássio 0,05 M SV até coloração marrom clara. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Do volume de iodato de potássio 0,05 M SV gasto, subtrair metade do volume de tiosulfato de sódio 0,1 M SV gasto no ensaio de doseamento para iodo. Cada mL de iodato de potássio 0,05 M SV remanescente equivale a 14,989 mg de iodeto de sódio (NaI) ou a 16,600 mg de iodeto de potássio (KI).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos do calor.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ISONIAZIDA*Isoniazidum*

C₆H₇N₃O; 137,14

isoniazida; 05092

Hidrazida do ácido 4-piridinacarboxílico

[54-85-3]

Contém, no mínimo 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₆H₇N₃O, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou incolor.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 170 °C a 174 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de isoniazida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução da amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos em 212 nm e 265 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ como suporte, e mistura de água, acetona, álcool metílico e acetato de etila (5:20:10:75) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 1 g da amostra em mistura de água e acetona (1:1) e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 50 mg de sulfato de hidrazina em 50 mL de água e completar para 100 mL com acetona. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 0,2 mL da *Solução (1)* e completar o volume com mistura de água e acetona (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a obtida com a *Solução (2)* (0,2%). Nebulizar as placas com *p*-dimetilaminobenzaldeído SR1. Uma mancha adicional, correspondente à hidrazina, aparece no cromatograma. Qualquer mancha correspondente à hidrazina obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a $105\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 250 mg da amostra. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir volumetricamente 20 mL desta solução para erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 100 mL de água destilada, 20 mL de ácido clorídrico SR, 0,2 g de brometo de potássio e 0,05 mL de vermelho de metila SI. Titular com bromato de potássio 0,0167 M SV até o desaparecimento da coloração vermelha do indicador. Cada mL de bromato de potássio 0,0167 M SV equivale a 3,429 mg de isoniazida ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$).

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em ácido clorídrico 0,01 M. Deixar em banho de ultrassom, se necessário, e completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir com ácido clorídrico 0,01 M até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm, utilizando ácido clorídrico para ajuste do zero. Calcular o teor de $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 6,9: preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 0,1 M e ajustar o pH em 6,9 com solução concentrada de hidróxido de sódio SR. Adicionar cinco gotas de trietanolamina, por litro de tampão preparado, e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 6,9* e álcool metílico (95:5).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, 32 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 40 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,32 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade pesada, com exatidão, de isoniazida SQR em *Fase móvel* para obter solução a 0,32 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 1800 pratos teóricos. O fator de retenção é, no mínimo, 2,35. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_6H_7N_3O$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

ISONIAZIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_6H_7N_3O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos de absorção em 212 nm e 265 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 1 mg de isoniazida para erlenmeyer, adicionar 50 mL de álcool etílico e agitar. A 5 mL da solução resultante, adicionar 0,1 g de tetraborato sódico e 5 mL de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno a 5% (p/v) em álcool etílico. Evaporar em banho-maria até a secura e aquecer por mais 10 minutos. Adicionar 10 mL de álcool metílico ao resíduo e homogeneizar. Desenvolve-se coloração púrpura-avermelhada.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,01 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_7N_3O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de isoniazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_6H_7N_3O$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 0,4 g de isoniazida em água, transferir para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e agitar. Filtrar. Transferir 50 mL da solução obtida para erlenmeyer. Adicionar 50 mL de água, 20 mL de ácido clorídrico SR e 0,2 g de brometo de potássio e titular com solução de bromato de potássio 0,0167 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de bromato de potássio 0,0167 M equivale a 3,429 mg de $C_6H_7N_3O$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de isoniazida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar em banho de ultrassom durante 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 na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_7N_3O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Isoniazida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 32 mg de isoniazida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, completar o volume com *Fase móvel* e centrifugar por cinco minutos, de modo a obter solução a 0,32 mg/mL.

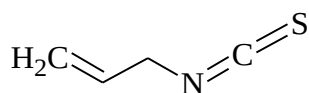
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de isoniazida ($C_6H_7N_3O$) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ISOTIOCIANATO DE ALILA

C₄H₅NS; 99,15
isotiocianato de alila; 09889
3-Isotiocianato-1-propeno
[57-06-7]

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 105,0% de C₄H₅NS.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido viscoso, variando de incolor a levemente amarelo. É agente fortemente lacrimojante, possui odor irritante e, durante sua manipulação, deve-se utilizar protetor de olhos e evitar inalação.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,013 a 1,020.

Faixa de destilação (5.2.3): 148 °C a 154 °C.

Índice de refração (5.2.6): 1,527 a 1,531, determinado a 20 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de sódio ou brometo de potássio, há bandas de absorção em 700 cm⁻¹, 950 cm⁻¹, 980 cm⁻¹, 1300 cm⁻¹, 1340 cm⁻¹, 1350 cm⁻¹, 1410 cm⁻¹, 1420 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹, 2100 cm⁻¹ e 2200 cm⁻¹.

ENSAIOS DE PUREZA

Fenóis. Diluir 1 mL de amostra em 5 mL de álcool etílico e adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Não ocorre formação de coloração azul.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Transferir, quantitativamente, cerca de 4 mL da amostra para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool etílico. Transferir 5 mL desta solução para um balão de destilação, juntamente com 50 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 5 mL de solução de amônia a 10% (v/v). Conectar o balão em um condensador de refluxo, aquecer em banho-maria por uma hora e arrefecer à temperatura ambiente. Desconectar o balão do condensador de refluxo, transferir o conteúdo para

um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Filtrar a solução, descartando 10 mL do volume inicial do filtrado. Para cada 50 mL do filtrado, adicionar 5 mL de ácido nítrico, 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV. Realizar prova em branco utilizando 5 mL de álcool etílico, ao invés da solução amostra. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M equivale a 4,958 mg de C_4H_5NS .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretora.

ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{28}O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal do cromatograma da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 353 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (77:23) com 0,5% (v/v) de ácido acético glacial.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de isotretinoína para balão volumétrico âmbar de 100 mL. Adicionar 80 mL de álcool metílico e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico âmbar de 25 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 40 μ g/mL.

Solução padrão: transferir 20 mg de isotretinoína SQR, pesados com exatidão, para balão volumétrico âmbar de 50 mL. Dissolver em álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução anterior para balão volumétrico âmbar de 50 mL e completar o volume com álcool metílico.

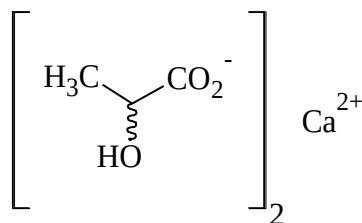
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de isotretinoína ($C_{20}H_{28}O_2$) nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LACTATO DE CÁLCIO*Calcii lactas*C₆H₁₀CaO₆; 218,22

lactato de cálcio; 00275

Sal de cálcio do ácido 2-hidroxipropanoico (1:2)

[814-80-2]

C₆H₁₀CaO₆.xH₂O

lactato de cálcio hidratado; 11414

Sal de cálcio do ácido 2(S)-hidroxipropanoico hidratado (1:2:?)

[949014-28-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₆H₁₀CaO₆, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou grânulos brancos. O lactato de cálcio penta-hidratado é eflorescente e torna-se anidro a 120 °C.

Solubilidade. O lactato de cálcio penta-hidratado é solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do lactato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Titular 20 mL de uma solução da amostra (1:20) com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizar fenolftaleína SI como indicador. A neutralização é atingida utilizando, no máximo, 0,5 mL de hidróxido de sódio (0,45% como ácido láctico).

Ácidos graxos voláteis. Agitar cerca de 0,5 g com 1 mL de ácido sulfúrico e aquecer. Não há desprendimento de odor de ácidos graxos voláteis.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Distribuir 1 g a 2 g da amostra uniformemente em camada de, no máximo, 3 mm em um pesa-filtro adequado. Dessecar a 120 °C, por quatro horas. A perda de água é de: penta-hidratado, 20,0% a 30,0%; tri-hidratado, 15,0% a 20,0%; monoidratado 5,0% a 8,0% e a forma anidra, no máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, uma quantidade da amostra que contenha o equivalente a cerca de 0,35 g de lactato anidro. Dissolver em 150 mL de água acidificada com 2 mL de ácido clorídrico diluído. Sob agitação (de preferência em agitador magnético), adicionar cerca de 30 mL de edetato dissódico 0,05 M SV. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio SR, 0,3 g de indicador azul de hidroxinaftol e continuar a titulação até a viragem ao azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 10,911 mg de $C_6H_{10}CaO_6$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

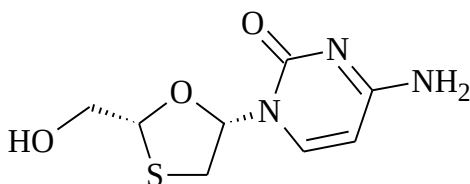
Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor de cálcio e repositor eletrolítico.

LAMIVUDINA*Lamivudinum* $C_8H_{11}N_3O_3S$; 229,26

lamivudina; 05152

4-Amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]- 2(1*H*)-pirimidona

[134678-17-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_{11}N_3O_3S$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco a branco-amarelado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico e em álcool etílico. Facilmente solúvel em ácido clorídrico 0,1 *M* e hidróxido de sódio 0,1 *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 176 °C a 178 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): –135 a –146, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,8% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lamivudina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com hidroxipropilbetaciclodextrina (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetato de amônio 0,1 *M* e álcool metílico (95:5).

Solução (1): dissolver 15 mg da amostra em *Fase móvel* e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a área sob o pico principal, não é mais do que 1,0% da área total sob os picos obtidos. Não considerar os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em água. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente, em água, até concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_8H_{11}N_3O_3S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 277 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão acetato pH 3,8: dissolver 1,9 g de acetato de amônio em 900 mL de água, ajustar o pH em $3,8 \pm 0,2$ com ácido acético glacial e completar o volume para 1000 mL.

Fase móvel: mistura de *Tampão acetato pH 3,8* e álcool metílico (95:5).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 20 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 20 mg de lamivudina SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_8H_{11}N_3O_3S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_8H_{11}N_3O_3S$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de lamivudina para gral, adicionar 10 mL de álcool metílico, misturar e filtrar. Evaporar o filtrado até resíduo e dessecar em estufa, a 40 °C, durante duas horas. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Lamivudina*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, 30 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 70 mL de água e agitar até desintegração total do comprimido. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Diluir até concentração...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água; 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}N_3O_3S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de lamivudina SQR na concentração de 0,0015% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_{11}N_3O_3S$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de água, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir até concentração de 0,0015% (p/v) utilizando água como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}N_3O_3S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Lamivudina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL da *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

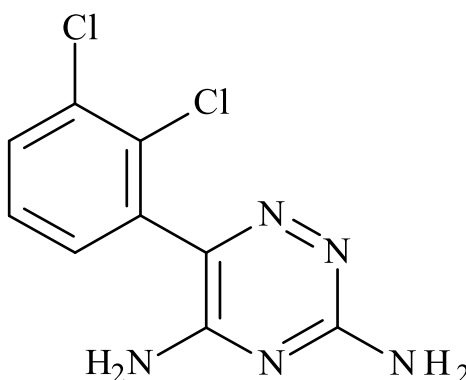
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_{11}N_3O_3S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LAMOTRIGINA*Lamotriginum*

C₉H₇Cl₂N₅; 256,09

lamotrigina; 05153

6-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina

[84057-84-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₉H₇NCl₂N₅ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 216 °C a 218 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lamotrigina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 370 nm, de solução a 0,002% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M, há máximo em 269 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de lamotrigina SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e dimetilformamida (16:3,5:0,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 1,0 mg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução de lamotrigina SQR a 1,0 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou expor a placa a vapores de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 279 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), com pH ajustado para 4,0 com ácido fosfórico a 10% (v/v), e álcool metílico (62:38).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em álcool metílico para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de lamotrigina SQR em álcool metílico para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 5000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₉H₇NCl₂N₅ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_9H_7Cl_2N_5$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de lamotrigina. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Lamotrigina*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Lamotrigina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 25 mg de lamotrigina e transferir para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 30 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, filtrar e homogeneizar. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_9H_7Cl_2N_5$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

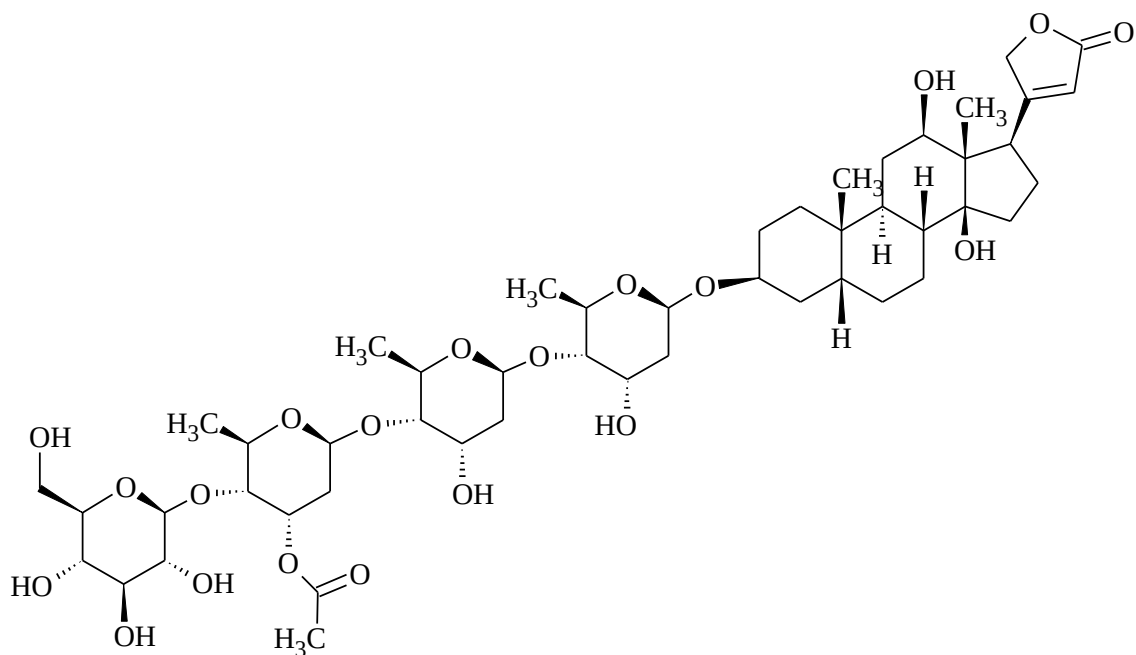
Em recipientes bem fechados e temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LANATOSÍDEO C

Lanatosidum C



$C_{49}H_{76}O_{20}$; 985,13

lanatosídeo C; 05156

(3 β ,5 β ,12 β)-3-[(O- β -D-Glicopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-3-O-acetil-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-2,6-didesoxi- β -D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-di-hidroxi-card-20(22)-enolídeo
[17575-22-3]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{49}H_{76}O_{20}$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou levemente amarelo, higroscópico.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, em dioxano e em piridina.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +32,0 a +35,5, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lanatosídeo C SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

C. Dissolver 0,5 mg da amostra em 0,2 mL de álcool etílico a 60% (v/v). Adicionar 0,1 mL de ácido 3,5-dinitrobenzoico a 2% (p/v) em álcool etílico e 0,1 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração violeta.

D. Dissolver 5 mg da amostra em 5 mL de ácido acético glacial e adicionar 0,05 mL de cloreto férrico SR. Adicionar, cuidadosamente, sem agitação, 2 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso. Um anel castanho não-avermelhado se desenvolve na interface e uma coloração verde-amarelada, que muda para azul-esverdeada, se difunde a partir do anel.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 2% (p/v) em álcool metílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno, álcool etílico, cloreto de metileno e água (60:30:20:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 20 mg/mL em álcool metílico.

Solução (2): solução da amostra a 2 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): solução de lanatosídeo C SQR a 2 mg/mL em álcool metílico.

Solução (4): solução de lanatosídeo C SQR a 0,3 mg/mL em álcool metílico.

Solução (5): solução de lanatosídeo C SQR a 0,2 mg/mL em álcool metílico.

Solução (6): solução de lanatosídeo C SQR a 0,1 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido sulfúrico a 5% (v/v) em álcool etílico. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhuma mancha secundária é mais intensa do que a mancha principal, obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1,5%). No máximo, três manchas secundárias são mais intensas do que a mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (6)* (0,5%) e, no máximo, uma dessas manchas é mais intensa do que a mancha principal obtida com a *Solução (5)* (1,0%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, sobre pentóxido de fósforo, até peso constante. No máximo, 7,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em álcool etílico. Diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir em álcool etílico 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, à temperatura entre 19 °C e 21 °C, por 40 minutos, ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções em 484 nm, utilizando mistura de 5 mL de álcool etílico e 3 mL de solução de picrato de sódio alcalino SR para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{49}H_{76}O_{20}$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

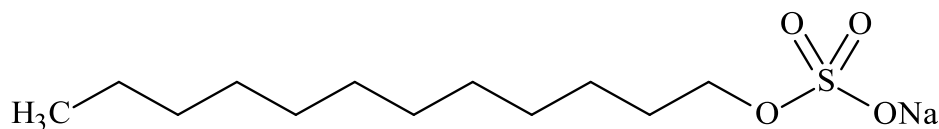
Em recipientes de vidro bem fechados, protegidos da luz e estocados em temperatura inferior a 10 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Glicosídeo cardiotônico.

LAURILSULFATO DE SÓDIO*Natrii laurilsulfas* $C_{12}H_{25}NaO_4S$; 288,38

laurilsulfato de sódio; 05178

Sal de sódio do éster monododecílico do ácido sulfúrico (1:1)

[151-21-3]

O laurilsulfato de sódio é uma mistura de alquilsulfatos de sódio constituída principalmente pelo sal de sódio do éster monododecílico do ácido sulfúrico (1:1). Contém, no mínimo, 85,0% de alquilsulfatos de sódio, expressos em $C_{12}H_{25}NaO_4S$, em relação à substância dessecada. O teor total de cloreto de sódio e de sulfato de sódio é, no máximo, 8,0%.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou cristal, branco ou ligeiramente amarelado. Leve odor característico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água formando solução ou mistura opalescente, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água e agitar. Forma-se espuma abundante.

B. Misturar 0,1 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação* com 0,1 mL de cloreto de metiltionínio a 0,1% (p/v) e 2 mL de ácido sulfúrico diluído SR. Acrescentar 2 mL de cloreto de metileno e agitar. Desenvolve-se coloração azul intensa na camada do cloreto de metileno.

C. Misturar cerca de 10 mg da amostra com 10 mL de álcool etílico. Aquecer até ebulição em banho-maria, agitando frequentemente. Filtrar imediatamente e evaporar o álcool etílico. Dissolver o resíduo em 8 mL de água, acrescentar 3 mL de ácido clorídrico SR, evaporar a solução até metade do seu volume e deixar esfriar. Separar por filtração os álcoois graxos solidificados. Ao filtrado, acrescentar 1 mL de cloreto de bário a 6,1% (p/v). Forma-se precipitado branco cristalino.

D. Uma solução da amostra a 10% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

E. Uma solução da amostra a 10% (p/v) acidificada com ácido clorídrico e fervida brandamente durante 20 minutos satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Alcalinidade. Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 100 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 0,1 mL de vermelho de fenol SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Devem ser gastos, no máximo, 0,6 mL de ácido clorídrico 0,1 M SV.

Limite de álcoois não esterificados. Pesar, com exatidão, cerca de 10 g da amostra e dissolver em 100 mL de água, acrescentar 100 mL de álcool etílico e extrair a solução três vezes com 50 mL de pentano cada. Se necessário, adicionar cloreto de sódio para facilitar a separação das duas fases. Reunir as fases orgânicas e lavar três vezes com 50 mL de água cada. Eliminar a água da solução orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar em banho de água até eliminar todo o solvente. Aquecer o resíduo a 105 °C durante 15 minutos e arrefecer. A massa do resíduo deve ser de, no máximo, 4,0%.

Limite de álcoois totais. Pesar, com exatidão, cerca de 5g da amostra para um frasco de Kjeldahl de 800 mL. Adicionar 150 mL de água, 50 mL de ácido clorídrico e algumas pérolas de ebulição. Acoplar o frasco de Kjeldahl em um condensador de refluxo. Aquecer cuidadosamente para evitar formação excessiva de espuma e ferver por quatro horas. Arrefecer, lavar o condensador com éter etílico, coletando o éter etílico para o frasco, e transferir o conteúdo para um funil de separação. Lavar o frasco duas vezes com éter etílico e adicionar as lavagens ao funil de separação. Extrair a solução com duas porções de 75 mL de éter etílico. Em um béquer previamente pesado, reunir os extratos combinados de éter, evaporar em banho-maria e secar o resíduo a 105 °C por 30 minutos. Resfriar e pesar. O resíduo representa o total de álcoois. A massa do resíduo deve ser de, no mínimo, 59,0% da massa de amostra utilizada.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Pesar, com exatidão, cerca de 1g de amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Alquilsulfatos de sódio. Pesar, com exatidão, cerca de 0,115 g da amostra, dissolver em 20 mL água, aquecer se necessário. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Retirar alíquota de 20 mL dessa solução e transferir para erlenmeyer de 125 mL, adicionar 15 mL de clorofórmio e 10 mL de brometo de dimídio-azul de sulfano SR. Titular com cloreto de benzetônio 0,004 M SV, com agitação enérgica, até mudança da cor rosa da camada clorofórmica para azul-acinzentado. Antes de cada adição do titulante, verificar a completa separação das camadas. Cada mL de cloreto de benzetônio 0,004 M SV equivale a 1,154 mg de alquilsulfatos de sódio, calculados como $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

Cloreto de sódio. Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar ácido nítrico diluído (1:20), gota a gota, até a solução apresentar-se neutra ao papel tornassol. Adicionar 2 mL de cromato de potássio SR e titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de cloreto de sódio.

Sulfato de sódio. Pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra e transferir para um béquer de 250 mL. Adicionar 35 mL de água, aquecer para dissolver. Acrescentar à solução aquecida 2 mL de ácido nítrico M, misturar e adicionar 50 mL de álcool etílico. Aquecer a solução até a fervura. Adicionar lentamente, sob agitação, 10 mL de solução de nitrato de chumbo a 3,31% (p/v). Cobrir o béquer com vidro de relógio, ferver brandamente por cinco minutos e deixar em repouso. Se o sobrenadante

estiver turvo, deixar em repouso mais 10 minutos, aquecer até fervura e deixar novamente em repouso. Quando a solução estiver quase fervendo, decantar o máximo de líquido possível através de papel filtro quantitativo de 9 cm de diâmetro, faixa preta, filtração rápida, isento de cinzas. Lavar quatro vezes por decantação, utilizando cada vez 50 mL de álcool etílico a 50% (v/v) e levar a mistura à fervura. Transferir o papel filtro para o béquer original e imediatamente adicionar 30 mL de água, 20 mL de edetato dissódico 0,05 M SV e 1 mL de tampão cloreto de amônio pH 10,7. Aquecer até dissolver o precipitado. Aguardar resfriamento. Adicionar 0,2 mL de negro de eriocromo T SI e titular com sulfato de zinco 0,05 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M equivale a 7,102 mg de sulfato de sódio.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

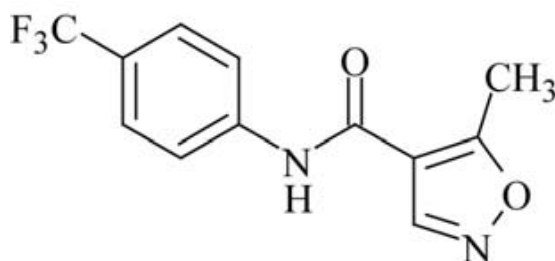
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Tensoativo aniônico.

LEFLUNOMIDA*Leflunomidum* $C_{12}H_9F_3N_2O_2$; 270,21

leflunomida; 05192

5-Metil-*N*-[4-(trifluormetil)fenil]-4-isoxazolcarboxamida

[75706-12-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{12}H_9F_3N_2O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, em álcool etílico e em álcool isopropílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 165 °C a 167 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de leflunomida SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 370 nm, da solução amostra a 0,001% (p/v) em mistura de acetonitrila e água (50:50), há máximo em 260 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de leflunomida SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno e acetato de etila (97:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 0,1 mg/mL de amostra em acetato de etila.

Solução (2): solução a 0,1 mg/mL de leflunomida SQR em acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou expor a placa a vapores de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

D. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno compactada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (50:50).

Solução amostra: transferir 20 mg da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de *Fase móvel*. Agitar, se necessário, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel* (injetar essa solução imediatamente ou em, no máximo, 24 horas após a preparação, se a mesma for mantida sob refrigeração).

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de leflunomida SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 40 µg/mL (injetar essa solução imediatamente ou em, no máximo, 24 horas após a preparação, se a mesma for mantida sob refrigeração).

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 3000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₂H₉F₃N₂O₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz e em refrigerador.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antirreumático.

LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_9F_3N_2O_2$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 10 mg de leflunomida e transferir para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de 60 mL de mistura de acetonitrila e água (50:50). Agitar por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de acetonitrila e água (50:50). No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 370 nm, dessa solução, há máximo em 260 nm, idêntico ao observado no espectro de leflunomida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 5 mg de leflunomida, dissolver em 50 mL de acetato de etila, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Leflunomida*.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água desaerada, 1000 mL, para comprimidos contendo 10 ou 20 mg.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar imediatamente em filtro com porosidade 0,45 μm e diluir, se necessário, com o *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de leflunomida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente. Acetonitrila pode ser utilizada para dissolver a leflunomida SQR em volume que não ultrapasse a 2% na solução final.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Leflunomida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de leflunomida para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 30 mL de *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

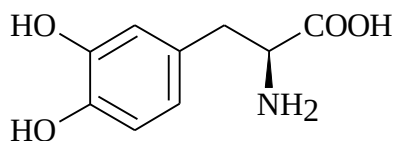
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

LEVODOPA*Levodopum*

C₉H₁₁NO₄; 197,19
levodopa; 05249
3-Hidroxi-L-tirosina
[59-92-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₉H₁₁NO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em ácido clorídrico *M* e moderadamente solúvel em ácido clorídrico 0,1 *M*.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica (5.2.8): -1,27° a -1,34°, em relação à substância dessecada. Dissolver 0,2 g da amostra e 5 g de metenamina em 10 mL de ácido clorídrico *M*. Diluir para 25 mL com o mesmo ácido e homogeneizar. Deixar a solução ao abrigo da luz (25 °C) por três horas antes de realizar a medida.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de levodopa SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, há máximo em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de levodopa SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em suspensão a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono, obtida após 15 minutos de agitação da amostra com o solvente.

Absorção de luz. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, há máximo em 280 nm. A absortividade específica, *A*(1%, 1 cm), é de 137 a 147, em 280 nm, em ácido clorídrico 0,1 *M*.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de celulose, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água e álcool butílico, (25:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de ácido fórmico anidro e diluir para 10 mL com álcool metílico. Preparar extemporaneamente.

Solução (2): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico.

Solução (3): dissolver 30 mg de tirosina em 1 mL de ácido fórmico anidro e diluir para 100 mL com álcool metílico. Misturar 1 mL desta solução com 1 mL da *Solução (1)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob ar quente. Nebulizar com uma mistura recentemente preparada de cloreto férrico SR e ferricianeto de potássio SR (1:1). Examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária, diferente da mancha principal, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar, acima da mancha principal, uma mancha distinta, mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Preparar o padrão utilizando 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,18 g da amostra e dissolver em 5 mL de ácido fórmico anidro. Aquecer se necessário. Deixar esfriar e acrescentar 25 mL de ácido acético glacial e 25 mL de dioxano. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando 0,1 mL de cloreto de metilrosanilínio SI, até mudança de cor para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,719 mg de C₉H₁₁NO₄.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Realizar o procedimento ao abrigo da luz e manter as soluções à temperatura de 10 °C até a injeção. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: mistura de ácido trifluoracético e água (1:1 000).

Fase móvel: mistura do *Diluyente* e tetraidrofurano (97:3).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Diluyente*, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de levodopa SQR em *Diluyente*, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de levodopa SQR e levotirosina SQR em *Diluyente*, para obter solução a 10 µg/mL de cada substância.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para a levodopa e 1,3 para a levotirosina. A resolução entre os picos de levotirosina e levodopa é, no mínimo, 3,0. O fator de cauda para o pico da levodopa é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₉H₁₁NO₄ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

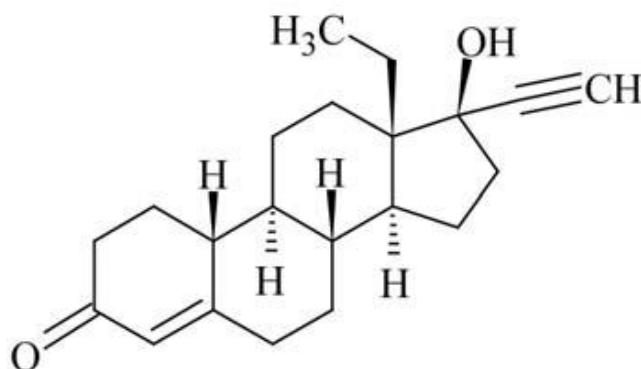
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparkinsoniano.

LEVONORGESTREL*Levonorgestrelum* $C_{21}H_{28}O_2$; 312,45

levonorgestrel; 05279

(17 α)-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona
[797-63-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{21}H_{28}O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 232 °C a 239 °C. A faixa entre o início e o fim da fusão não excede 4 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -30 a -35 . Determinar em solução a 2% (p/v) em clorofórmio.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de levonorgestrel SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona e clorofórmio (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 μ L 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 dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): transferir 10 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com clorofórmio.

Solução (4): dissolver 5 mg de levonorgestrel SQR e 5 mg de etinilestradiol SQR em clorofórmio e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido fosfomolibdico a 10% (p/v) em álcool *n*-propílico. Aquecer a placa entre 100 °C e 105 °C por 15 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%) e, no máximo, duas dessas 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 nitidamente separadas.

Limite de etinila. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*. Cada mililitro de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 2,503 mg de etinila. No mínimo, 7,81% e, no máximo, 8,18%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por cinco horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, 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 um minuto, titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 31,245 mg de $C_{21}H_{28}O_2$.

B. Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg da amostra e dissolver em álcool etílico. Diluir, sucessivamente, em álcool etílico, 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 álcool etílico para o ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{21}H_{28}O_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoncepcional.

LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de levonorgestrel ($C_{21}H_{28}O_2$) e de etinilestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool metílico 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 secar. Dissolver o resíduo obtido em 1 mL de clorofórmio.

Solução (2): preparar solução a 0,75 mg/mL de levonorgestrel SQR em clorofórmio.

Solução (3): preparar solução a 0,45 mg/mL de etinilestradiol SQR em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao levonorgestrel e ao etinilestradiol obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição e cor àsquelas principais obtidas com as *Soluções (2)* e *(3)*. Nebulizar com ácido *p*-toluenossulfônico a 2% (p/v) em água. Aquecer a 110 °C por 10 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas referentes ao levonorgestrel e etinilestradiol aparecem com coloração azul.

B. Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àsquelas dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: solução de polissorbato 80 a 0,0005% (p/v) em água, 500 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm (para determinação de levonorgestrel), e de detector espectrofluorométrico com comprimentos de onda de excitação a 285 nm e de emissão a 310 nm (para determinação de etinilestradiol); coluna de 150 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (60:40).

Solução amostra: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar em filtro de polivinilideno, descartando os primeiros mililitros. Para comprimidos não revestidos, retirar alíquotas do meio de dissolução nos tempos de 30 minutos (tomando o cuidado de repor o volume de cada cuba) e 60 minutos. Para drágeas, realizar este procedimento somente no tempo de 60 minutos.

Solução padrão: preparar solução contendo levonorgestrel SQR e etinilestradiol SQR em *Meio de dissolução*, de modo a obter concentrações próximas àsquelas de levonorgestrel e etinilestradiol, respectivamente, da *Solução amostra*.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para etinilestradiol e 1,0 para levonorgestrel. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 3,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 100 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de levonorgestrel ($C_{21}H_{28}O_2$) e etinilestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$) dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: para comprimidos não revestidos, no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de levonorgestrel ($C_{21}H_{28}O_2$) e 75% (Q) da quantidade declarada de etinilestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$) se dissolvem em 60 minutos. Para drágeas, no mínimo, 60% (Q) da quantidade declarada de levonorgestrel ($C_{21}H_{28}O_2$) e 60% (Q) da quantidade declarada de etinilestradiol ($C_{20}H_{24}O_2$) se dissolvem em 60 minutos. Quando o revestimento de comprimidos não possuir a função de modificar a liberação dos ativos, pode ser adotada a mesma tolerância recomendada para comprimidos não revestidos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (51:49).

Diluyente: mistura de água e acetonitrila (40:60).

Solução amostra: pesar e pulverizar de 20 a 30 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 µg de levonorgestrel para tubo de centrifuga e adicionar 4 mL do *Diluyente*. Aquecer a 60 °C por 25 minutos, agitar e deixar em banho de ultrassom por mais 25 minutos. Esfriar, centrifugar e usar o sobrenadante límpido.

Solução padrão: preparar solução de levonorgestrel SQR e etinilestradiol SQR no *Diluyente* contendo, respectivamente, 0,625 mg e 0,125 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo solução a 62,5 µg/mL de levonorgestrel e 12,5 µg/mL de etinilestradiol.

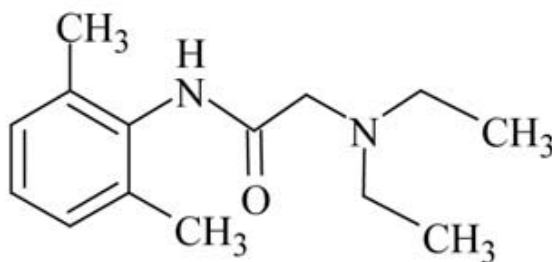
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de levonorgestrel (C₂₁H₂₈O₂) e etinilestradiol (C₂₀H₂₄O₂) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LIDOCAÍNA
Lidocainum

C₁₄H₂₂N₂O; 234,34

lidocaína;05313

2-(Dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida

[137-58-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₁₄H₂₂N₂O, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em álcool etílico. Solúvel em ácido clorídrico diluído.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 66 °C a 70 °C.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B., C. e D. podem ser omitidos se for realizado o teste A.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver, com aquecimento, 0,2 g da amostra em mistura de 0,5 mL de ácido clorídrico diluído e 10 mL de água. Adicionar 10 mL de ácido pícrico a 1% (p/v). O precipitado, lavado com água e dessecado, apresenta temperatura de fusão (5.2.2) em torno de 230 °C, com decomposição.

C. Em cerca de 5 mg da amostra, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico fumegante. Evaporar até secar em banho-maria, esfriar e dissolver o resíduo em 5 mL de acetona. Adicionar 0,2 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M. Desenvolve-se coloração verde.

D. Dissolver cerca de 0,1 g da amostra em 1 mL de álcool etílico e adicionar 0,5 mL de solução a 10% (p/v) de nitrato de cobalto. Forma-se precipitado verde-azulado.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 3 mL de ácido clorídrico diluído e diluir para 10 mL com água. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Limite de 2,6-dimetilanilina. Dissolver 0,25 g da amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A 2 mL da solução anterior, adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em álcool metílico e 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso por 10 minutos. Qualquer coloração amarela na solução em exame não é mais intensa do que a de uma solução referência, preparada simultaneamente, utilizando 2 mL de 2,6-dimetilanilina a 0,00025% (p/v) em álcool metílico. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,4 g da amostra em mistura de 3 mL de ácido nítrico e 12 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,0035% (35 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfato (5.3.2.2). Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de álcool etílico e diluir para 25 mL com água. No máximo, 0,1% (1000 ppm).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

Água (5.2.20.1). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,2 g da amostra, dessecada, sob pressão reduzida, sobre sílica-gel por 24 horas, em 50 mL de ácido acético glacial e agitar até completa dissolução. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 23,434 mg de $C_{14}H_{22}N_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

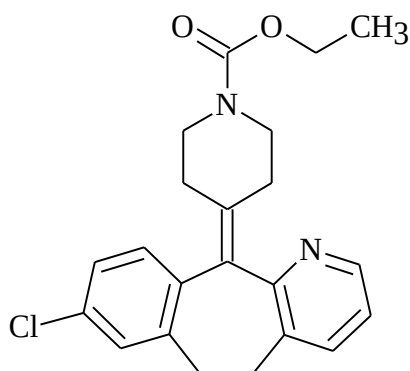
Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

LORATADINA*Loratadinum*C₂₂H₂₃ClN₂O₂; 382,89

loratadina; 05416

Éster etílico do ácido 4-(8-cloro-5,6-di-hidro-11Hbenzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxílico
[79794-75-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 102,0% de C₂₂H₂₃ClN₂O₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 132 °C a 137 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de loratadina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver as substâncias, separadamente, em acetona e evaporar até *secura*. Obter novos espectros com os resíduos.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA**Substâncias relacionadas.**

Nota: de acordo com a rota de síntese, realizar o Teste 1 ou o Teste 2. O Teste 2 é recomendado se o 4,8-dicloro-6,11-di-hidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona é uma substância relacionada potencial.

Teste 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantida à temperatura entre 25 °C e 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio dibásico anidro 0,01 M álcool metílico e acetonitrila (7:6:6). Ajustar com ácido fosfórico para um pH de 7,2.

Diluyente: transferir 400 mL de ácido clorídrico 0,05 M e 80 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e acetonitrila (1:1). Homogeneizar.

Solução (1): solução a 0,8 µg/mL de loratadina SQR em *Diluyente*.

Solução (2): transferir, quantitativamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com *Diluyente*.

Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5H-benzo[5,6] ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,00 para loratadina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 4,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos da *Solução (2)* e a sob o pico principal da *Solução (1)*. Calcular a porcentagem de cada impureza em relação à área sob o pico principal da *Solução (1)* e os fatores de resposta para as impurezas (o fator de resposta para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5H-benzo[5,6] ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila é 0,25). No máximo, 0,2% de 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidina-carboxilato de etila, 0,1% de impurezas individuais e 0,3% de impurezas totais.

Teste 2. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm e coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octadecilsilano (5 µm), fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado em 900 mL de água. Ajustar com ácido fosfórico a 10% (v/v) para pH 3,00 ± 0,05 e diluir com água para 1000 mL.

Eluente B: utilizar acetonitrila.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0	75	25	isocrática
0 – 20	75 → 50	25 → 50	gradiente linear
20 – 30	50 → 40	50 → 60	gradiente linear
30 – 35	40 → 30	60 → 70	gradiente linear
35 – 45	30	70	isocrática
45 – 50	75	25	isocrática

Solução (1): dissolver quantidades, pesadas com exatidão, de loratadina SQR, 8-cloro-6,11-di-hidro-11-(4-piperidilideno)-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina SQR (loratadina composto relacionado A SQR) e 8-cloro-6,11-di-hidro-11-(*N*-metil-4-piperinilideno)-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina SQR (loratadina composto relacionado B SQR) em álcool metílico a fim de obter solução a 0,1 mg/mL de cada composto. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 2 mL do *Eluente A* e completar o volume com álcool metílico.

Solução (2): pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 2 mL de álcool metílico e agitar até dissolução. Acrescentar 2 mL do *Eluente A* e completar o volume com álcool metílico.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (1)*. A resolução entre o pico de loratadina composto relacionado A e loratadina composto relacionado B é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas sob o pico de loratadina nas replicatas é, no máximo, 10,0%. Os tempos de retenção relativos e fatores de resposta estão descritos na tabela a seguir. Para impurezas desconhecidas, o fator de resposta é 1,00.

<i>Composto relacionado</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Fator de resposta</i>
Loratadina composto relacionado A	0,50	1,00
Loratadina composto relacionado B	0,53	0,89
8-Cloro-6,11-di-hidro-5 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-11-ona	0,70	0,60
8-Cloro-6,11-di-hidro-11-[<i>N</i> -metil-4-piperidinil]11-hidroxi-5 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina	0,75	0,46
4,8-Dicloro-6,11-di-hidro-5 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridin-11-ona	1,23	0,92
8-Cloro-6,11-di-hidro-11-[<i>N</i> -etoxicarbonil-4-piperidinil]-11-hidroxi-5 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina	1,60	0,42
4,8-Dicloro-6,11-di-hidro-11-[<i>N</i> -etoxicarbonil-4-piperidilideno]-5 <i>H</i> -benzo[5,6]ciclohepta[1,2- <i>b</i>]piridina	1,83	1,08
Loratadina	1,00	1,00

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. No máximo, 0,1% de loratadina composto relacionado A, 0,1% de loratadina composto relacionado B, 0,1% de cada impureza individual e 0,3% de impurezas totais.

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 100 °C, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,3 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 38,289 mg de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à temperatura entre 25 °C e 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio dibásico anidro 0,01 M, álcool metílico e acetonitrila (7:6:6). Ajustar com ácido fosfórico para pH de 7,2.

Diluyente: transferir 400 mL de ácido clorídrico 0,05 M e 80 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e acetonitrila (1:1). Homogeneizar.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar.

Solução padrão: solução de loratadina SQR a 0,4 mg/mL em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 15 μ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 15 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

LORATADINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de loratadina ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter etílico e dietilamina (40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir quantidade do pó dos comprimidos equivalente a cerca de 20 mg de loratadina para um tubo de centrífuga. Adicionar 5 mL de uma mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1), agitar por 30 minutos e centrifugar.

Solução (2): solução a 4 mg/mL de loratadina SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 280 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de loratadina SQR na concentração de 0,001% (p/v) preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Loratadina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* descrita em *Doseamento* desta monografia (comprimidos).

Solução (2): transferir 5 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Diluir esta solução até obter concentração de 0,8 µg/mL de loratadina SQR.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2*b*]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,0 para loratadina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob o pico de loratadina é, no máximo, 4,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo, 0,2% de 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*] piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo, 0,1% de qualquer outra impureza individual. A soma de todas as impurezas, exceto o 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hidro-5*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-11-il)-1- piperidinacarboxilato de etila, é, no máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Loratadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de loratadina para balão volumétrico de 250 mL. Acrescentar 100 mL de ácido clorídrico 0,05 *M* e agitar por 40 minutos. Acrescentar 75 mL de uma mistura de álcool metílico e acetonitrila (1:1) e homogeneizar. Acrescentar 20 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 *M* e homogeneizar por cinco minutos. Completar o volume com mistura de álcool metílico e acetonitrila (1:1) e homogeneizar.

Injetar replicatas de 15 µL da *Solução padrão*. O fator de retenção é, no mínimo, 3,5. O fator de cauda é, no máximo, 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 15 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₂H₂₃ClN₂O₂ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados à temperatura de 2 °C a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LORATADINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de loratadina ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter etílico e dietilamina (40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de loratadina para um tubo de centrifuga. Adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e 2 mL de cloreto de metileno. Agitar por 10 minutos. Centrifugar. Utilizar a fase orgânica.

Solução (2): solução de loratadina SQR a 5 mg/mL em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,5 a 3,1.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantida à temperatura entre 30 °C e 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: solução de laurilsulfato de sódio a 0,015 M em uma mistura de água e acetonitrila (1:1). Ajustar o pH em $2,6 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Diluyente: mistura de *Fase móvel* e água (2:1).

Solução (1): solução de loratadina SQR a 0,002 mg/mL em *Diluyente*.

Solução (2): transferir 5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (3): transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 20 mg de loratadina para um frasco de vidro com tampa. Adicionar 1 mL de uma solução de peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) e homogeneizar. Tampar o frasco e aquecer a 65 °C por 18 a 24 horas. Resfriar até temperatura ambiente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (4): transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,70 para 4-(8-cloro-5,6-di-hidro-4-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila, 0,84 para 4-[8-cloro-5,6-di-hidro-2-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno]-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,0 para loratadina. A resolução entre os picos de loratadina e 4-[8-cloro-5,6-di-hidro-2-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno]-1-piperidinacarboxilato de etila é, no mínimo, 3,0. Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (1)*. O fator de cauda para o pico de loratadina está compreendido entre 0,7 e 1,1. Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob o pico de loratadina é, no máximo, 10,0%.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (4)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo, 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-di-hidro-4-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo, 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-di-hidro-2-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo, 0,2% de qualquer outra impureza individual e a soma de todas as impurezas é, no máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo fenila (10 µm), mantida à temperatura entre 20 °C e 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fosfato de potássio monobásico 0,05 M: transferir cerca de 6,8 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1000 mL. Dissolver e completar o volume com água e homogeneizar. Ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Fosfato de potássio monobásico 0,05 M* e acetonitrila (7:3).

Solução de padrão interno: solução de butilparabeno a 0,3 mg/mL em mistura de água e acetonitrila (7:3).

Solução amostra: transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 50 mL. Acrescentar 5 mL da *Solução de padrão interno* e completar o volume com mistura de água e acetonitrila (7:3). Homogeneizar.

Solução padrão: preparar solução de loratadina SQR a 1 mg/mL em acetonitrila. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 5 mL da *Solução de padrão interno* e 12 mL de água. Completar o volume com mistura de água e acetonitrila (7:3). Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,78 para o butilparabeno e 1,0 para loratadina. A resolução entre loratadina e butilparabeno é, no mínimo, 1,9.

O fator de cauda é, no máximo, 1,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à loratadina e ao butilparabeno. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ na solução oral a partir das respostas obtidas para a relação loratadina/butilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LORATADINA E SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 105,0% das quantidades declaradas de loratadina ($C_{22}H_{23}ClN_2O_2$) e sulfato de pseudoefedrina ($(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$).

IDENTIFICAÇÃO

A relação entre os tempos de retenção dos picos principais e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção dos picos principais e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 μ m), mantida em temperatura entre 20 °C e 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Solução A: dissolver 3 g de fosfato de amônio monobásico em uma mistura de água, álcool metílico e ácido fosfórico (150:110:1).

Fase móvel: mistura de *Solução A* e acetonitrila (60:40).

Solução de padrão interno: solução de butilparabeno a 0,1 mg/mL em *Fase móvel*.

Solução amostra: transferir volume da solução oral equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 1 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 24 mg de sulfato de pseudoefedrina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de solução de loratadina SQR a 0,2 mg/mL em *Fase móvel* e 10 mL da *Solução de padrão interno*. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para sulfato de pseudoefedrina, 0,6 para butilparabeno e 1,0 para loratadina. A resolução entre os picos de loratadina e butilparabeno é, no mínimo, 2,0. O fator de cauda é, no máximo, 1,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à sulfato de pseudoefedrina,

butilparabeno e loratadina. Calcular as quantidades de $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$ e $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ na solução oral a partir das respostas obtidas para as relações sulfato de pseudoefedrina/butilparabeno e loratadina/butilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

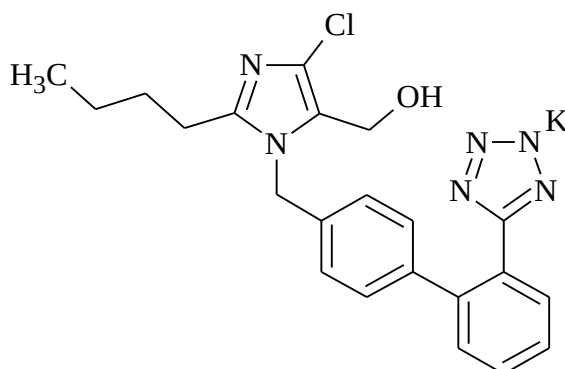
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

LOSARTANA POTÁSSICA

Losartanum kalicum



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$; 461,01

losartana potássica; 05432

Sal de potássio de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1:1)

[124750-99-8]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de losartana potássica SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em álcool metílico, há máximo de absorção idêntico ao observado no espectro de solução similar de losartana potássica SQR.

C. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de cicloexano e álcool isopropílico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fenil-metilpolisiloxano (5:95), com espessura do filme de 1,5 μ m; temperatura da coluna de acordo com os seguintes parâmetros: deixar a 50 °C durante cinco minutos e aumentar para 200 °C a 30 °C por minuto e manter durante cinco minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 220 °C. Utilizar hélio como gás de arraste a velocidade linear de cerca de 6 mL/minuto.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em dimetilformamida de modo a obter solução 50 mg/mL.

Solução padrão: preparar solução, em dimetilformamida, contendo 0,05 mg/mL de cicloexano e 0,05 mg/mL de álcool isopropílico.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção são cerca de dois minutos para o álcool isopropílico e de quatro minutos para o cicloexano. A resolução entre os picos do cicloexano e do álcool isopropílico é, no mínimo, 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 8,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos ao cicloexano e álcool isopropílico obtidos na *Solução amostra* não devem ser superiores às áreas sob os picos relativos ao cicloexano e ao álcool isopropílico obtidos na *Solução padrão*. No máximo, 0,1% de cicloexano e 0,1% de álcool isopropílico.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Eluente A: solução de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) em água.

Eluente B: acetonitrila.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 25	75 → 10	25 → 90	gradiente linear
25 – 35	10	90	isocrática
35 – 45	10 → 75	90 → 25	gradiente linear
45 – 50	75	25	isocrática

Solução amostra: dissolver 30 mg da amostra em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 300 µg/mL.

Solução de resolução: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de losartana potássica SQR e trifetilmetanol em álcool metílico e diluir quantitativamente para obter solução a 0,3 mg/mL e 0,002 mg/mL respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para a losartana e 1,9 (cerca de 20 minutos) para o trifetilmetanol. O fator de cauda para o pico da losartana é, no máximo, 1,6.

Procedimento: injetar 10 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. A área de qualquer pico secundário é, no máximo, 0,2% da área total sob os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 0,5% da área total sob os picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,18 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizando 1-naftolbenzeína SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,051 mg de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) em água e acetonitrila (60:40). Realizar os ajustes necessários.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em álcool metílico de modo a obter solução a 250 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de losartana potássica SQR em álcool metílico e diluir quantitativamente de modo a obter solução a 250 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

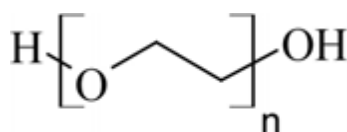
Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

MACROGOL*Macrogolum*H(OCH₂CH₂)_nOH

macrogol; 05474

 α -Hidro- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodi-il)

[25322-68-3]

Macrogol é um polímero de adição do óxido de etileno e água, representado pela fórmula acima, em que n é o número médio de grupos de óxido de etileno. O peso molecular médio é, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% do valor nominal rotulado, quando esse for inferior a 1000; no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor nominal rotulado, quando esse se encontrar entre 1000 e 7000; e, no mínimo, 87,5% e, no máximo, 112,5% do valor nominal rotulado quando esse for superior a 7000.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido límpido ou levemente turvo, viscoso, incolor, levemente higroscópico e com leve odor característico ou sólido branco inodoro, de consistência cremosa, em forma de pó ou flocos que se dissolvem em água.

Solubilidade. Solúvel em água, em acetona, em álcool etílico, miscível com outros glicóis e com hidrocarbonetos aromáticos, insolúvel em éter etílico e em hidrocarbonetos alifáticos.

Constantes físico-químicas.

Viscosidade (5.2.7): determinar em viscosímetro capilar com tempo de escoamento de, no mínimo, 200 segundos e em temperatura mantida à $(98,9 \pm 0,3) ^\circ\text{C}$. A viscosidade deve estar dentro dos limites estabelecidos na **Tabela 1**, de acordo com o peso molecular médio da amostra. Para amostras cujo peso molecular médio não esteja listado na tabela, calcular os limites por interpolação.

Tabela 1 – Limite de viscosidade para amostras de macrogol.

<i>Peso molecular médio</i>	<i>Faixa de viscosidade em centistokes</i>	<i>Peso molecular médio</i>	<i>Faixa de viscosidade em centistokes</i>
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 89,0
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 22,1	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 158,0
1500	26,0 a 33,0	4250	123,0 a 177,0
1600	28,0 a 36,0	4500	140,0 a 200,0
1700	31,0 a 39,0	4750	155,0 a 228,0
1800	33,0 a 42,0	5000	170,0 a 250,0
1900	35,0 a 45,0	5500	206,0 a 315,0
2000	38,0 a 49,0	6000	250,0 a 390,0
2100	40,0 a 53,0	6500	295,0 a 480,0
		7000	350,0 a 590,0
		7500	405,0 a 735,0
		8000	470,0 a 900,0

IDENTIFICAÇÃO

Determinação do peso molecular médio.

Solução de anidrido ftálico: adicionar 49 g de anidrido ftálico num erlenmeyer âmbar e dissolver em 300 mL de piridina recentemente destilada, em presença de anidrido ftálico. Agitar o erlenmeyer vigorosamente até completa dissolução. Adicionar 7 g de imidazol e misturar, cuidadosamente, para dissolver inteiramente. Deixar a solução em repouso por 16 horas antes do uso.

Preparo da amostra para macrogéis líquidos: introduzir, cuidadosamente, 25 mL da *Solução de anidrido ftálico* num erlenmeyer seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao erlenmeyer, quantidade de amostra, pesada com exatidão, equivalente ao seu peso nominal dividido por 160. Tampar o frasco e envolvê-lo com uma capa ou rede de segurança.

Preparo da amostra para macrogéis sólidos: introduzir, cuidadosamente, 25 mL da *Solução de anidrido ftálico* num erlenmeyer seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao frasco, quantidade de amostra, pesada com exatidão, equivalente ao seu peso nominal dividido por 160 (devido ao limite de solubilidade, não usar mais do que 25 g). Adicionar 25 mL de piridina recentemente destilada em presença de anidrido ftálico. Agitar até efetiva solução. Tampar o erlenmeyer e envolvê-lo com uma capa de segurança.

Procedimento: transferir o erlenmeyer para banho-maria com temperatura entre 96 °C e 100 °C, de modo que a altura da água do banho corresponda à altura do líquido dentro do erlenmeyer. Remover o erlenmeyer do banho após cinco minutos, sem retirar a capa de segurança, agitar por 30 segundos para assegurar a homogeneidade. Aquecer por mais 30 minutos (60 minutos para macrogol de peso molecular acima de 3000). Remover o erlenmeyer do banho e deixar esfriar até temperatura ambiente. Destampar o frasco cuidadosamente para eliminar qualquer pressão. Remover a capa de segurança. Adicionar 10 mL de água e agitar. Aguardar dois 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 segundo a expressão:

$$P = \frac{[2000 \times m]}{[B - S] \times (M)}$$

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 preparação. A preparação aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12) para as amostras líquidas e não mais que levemente turva para as amostras sólidas.

pH (5.2.19). 4,5 a 7,5. Determinar em solução preparada pela dissolução de 5 g da amostra em 100 mL de água isenta de dióxido de carbono e adição de 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio.

Arsênio (5.3.2.5). Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método II*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Misturar 4 g da amostra com 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir com água para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 25 g da amostra, em cadinho de platina. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. Alguns plásticos sofrem amolecimento pelo macrogol.

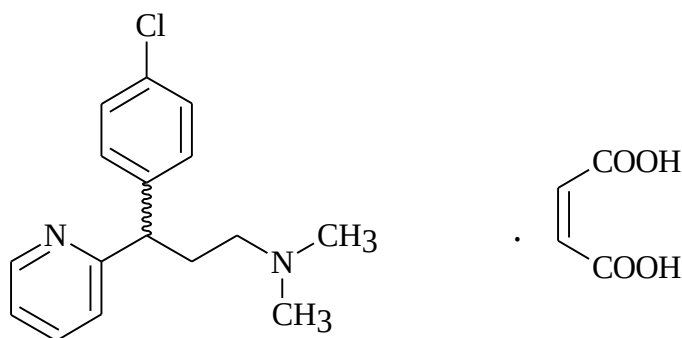
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

MALEATO DE CLORFENIRAMINA
Chlorphenamini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$; 390,86

maleato de clorfeniramina; 02442

(2Z)-2-Butenodioato de γ -(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinapropamina (1:1)

[113-92-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 130 °C a 135 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de maleato de clorfeniramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo em 265 nm.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila, álcool metílico e ácido acético M (50:30:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 5% (p/v) em clorofórmio.

Solução (2): solução da amostra a 0,01% (p/v) em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção das duas principais, correspondentes à clorfeniramina e ao ácido maleico, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, em 20 mL de ácido acético glacial. Adicionar duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, até mudança de cor para azul-esverdeada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 19,543 mg de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

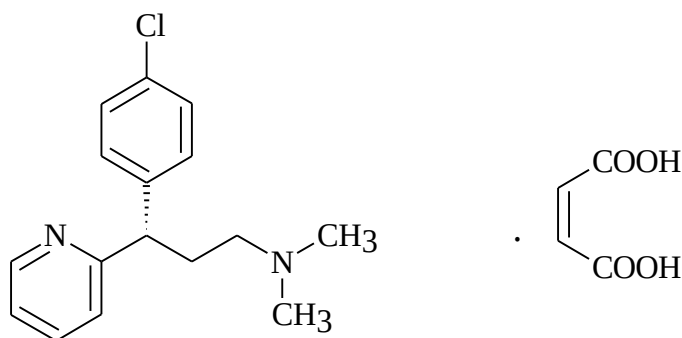
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA
Dexchlorphenirami maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$; 390,86

maleato de dexclorfeniramina; 02839

(2Z)-2-Butenodioato de (γ S)- γ -(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinapropamina (1:1)

[2438-32-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 110 °C a 115 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +39,5 a +43,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em dimetilformamida.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de maleato de dexclorfeniramina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em água, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de solução similar de maleato de dexclorfeniramina SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 65 °C, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando 0,1 mL de cloreto de metilrosanilíneo SI até mudança de cor de azul para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,543 mg de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antialérgico.

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pulverizar, a pó fino, quantidade de comprimidos equivalente a 150 mg de maleato de dexclorfeniramina. Adicionar 100 mL de ácido acético *M* e agitar mecanicamente por 10 minutos. Filtrar em funil sinterizado de vidro. Ajustar o pH do filtrado em 11,0 com hidróxido de sódio a 0,1% (p/v). Transferir para funil de separação e extrair com seis porções de 100 mL de hexano. Filtrar cada extrato obtido utilizando meio adequado, para permitir a eficiente separação entre a fase orgânica e a fase aquosa. Reunir os extratos e concentrar em banho aquecido até volume reduzido. Transferir para recipiente menor e evaporar até o ponto em que os vapores de hexano não sejam mais perceptíveis. Transferir o resíduo oleoso com o auxílio de quatro porções de 3 mL de dimetilformamida para proveta de 15 mL com tampa, completar o volume com o mesmo solvente e agitar. Centrifugar se necessário. A rotação óptica (5.2.8) está compreendida entre +0,24° e +0,35°.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). No máximo, 1,0%.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Até 15 minutos em água a 37 °C.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Triturar cada comprimido a pó fino, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 10 mL e adicionar 9 mL de mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,8). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Agitar mecanicamente...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 500 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de maleato de dexclorfeniramina SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 4 µg/mL.

Injetar replicatas de 40 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 40 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 262 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) capeado, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Eluente A: mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,05).

Eluente B: mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético (100:0,05).

Gradiente da Fase móvel: adotar sistema de gradiente linear, conforme descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>
0	100	0
10	50	50
11	0	100
16	0	100

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de maleato de dexclorfeniramina para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 40 mL de mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,8). Agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com água de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de maleato de dexclorfeniramina SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de maleato de dexclorfeniramina.

IDENTIFICAÇÃO

A. Diluir o equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina para 50 mL com ácido clorídrico (1:120). Diluir 10 mL para 100 mL com o mesmo solvente. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento* há máximos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. 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. Em outro recipiente, pesar, com exatidão, cerca de 40 mg de maleato de dexclorfeniramina SQR, dissolver em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL desta solução para funil de separação e ajustar o pH para 11,0 com hidróxido de sódio *M*. Extrair com duas porções de 50 mL de hexano, agitando dois 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. Medir as absorvâncias (5.2.14) das soluções resultantes em 264 nm, utilizando ácido clorídrico (1:120) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ na solução oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 262 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido trifluoracético (70:30:0,5).

Solução amostra: transferir volume conhecido da amostra para balão volumétrico. Adicionar água e homogeneizar, de modo a obter solução a 40 µg/mL. Filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de maleato de dexclorfeniramina SQR em água, de modo a obter solução a 40 µg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

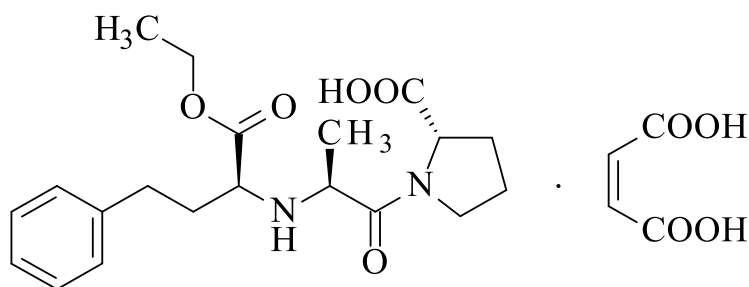
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MALEATO DE ENALAPRIL*Enalaprili maleas* $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$; 492,53

maleato de enalapril; 03370

(2Z)-2-Butenodioato de N-[(1S)-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolina (1:1)

[76095-16-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 143 °C a 145 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -48 a -51, a 20 °C, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de maleato de enalapril SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 2,4 a 2,9. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar 50 µL da *Solução amostra*. Calcular a percentagem de cada pico obtido no cromatograma da *Solução amostra*, excluindo os picos relativos ao ácido maleico e ao enalapril. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. No máximo, 2,0% de impurezas totais.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Determinar em 2 g de amostra. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, não superior a 5 mmHg, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 30 mL de água isenta de dióxido de carbono. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente, até o segundo ponto de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 16,417 mg de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de tampão fosfato pH 2,2 e acetonitrila (75:25).

Solução de enalaprilato: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de enalaprilato SQR em água para obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução de dicetopiperazina de enalapril: fundir cerca de 20 mg de maleato de enalapril SQR no centro de um béquer de 100 mL sobre chapa de aquecimento (cerca de 5 a 10 minutos de aquecimento). Imediatamente após, retirar o béquer da chapa e deixar esfriar. Adicionar 50 mL de acetonitrila ao resíduo e deixar em banho de ultrassom por poucos minutos para dissolver. A solução contém, em geral, entre 0,2 e 0,4 mg/mL de dicetopiperazina de enalapril.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,3 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de maleato de enalapril SQR em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,3 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução de resolução: preparar solução de maleato de enalapril SQR a 0,3 mg/mL em tampão fosfato pH 2,2 e adicionar volume adequado da *Solução de enalaprilato* para obter solução de enalaprilato

SQR a 0,003 mg/mL. Transferir 0,75 mL da *Solução de dicetopiperazina de enalapril* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a solução preparada anteriormente.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 1000 pratos teóricos/metro para o enalaprilato; no mínimo, 300 pratos teóricos/metro para o enalapril e, no mínimo, 2500 pratos teóricos/metro para a dicetopiperazina de enalapril. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,3 para o ácido maleico, 0,5 para o enalaprilato, 1,0 para o enalapril e maior que 1,5 para a dicetopiperazina de enalapril. O fator de cauda do enalapril é, no máximo, 2,0. A resolução é, no mínimo, 2,0 entre enalaprilato e ácido maleico, entre enalapril e enalaprilato e entre dicetopiperazina de enalapril e enalapril. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0% para o enalapril e 5,0% para o enalaprilato.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo: transferir cada comprimido para balão volumétrico correspondente para obter solução a 0,1 mg/mL. Adicionar tampão fosfato pH 2,2 e deixar em banho de ultrassom até desintegração total do comprimido. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento* a partir de “Agitar mecanicamente por 30 minutos...”. Preparar *Solução padrão* em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução de maleato de enalapril SQR a 0,1 mg/mL.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,8, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH 6,8, até concentração adequada. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ dissolvida no meio, procedendo conforme descrito em *Uniformidade de doses unitárias*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Injetar 50 µL da *Solução amostra*. Calcular a porcentagem de cada pico obtido no cromatograma da *Solução amostra*, excluindo o pico relativo ao ácido maleico e ao enalapril. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. No máximo, 5,0% de impurezas totais.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Maleato de enalapril*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de maleato de enalapril para balão volumétrico de 100 mL, adicionar tampão fosfato pH 2,2 e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar e filtrar, desprezando os primeiros 5 mL do filtrado.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de maleato de enalapril SQR em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,2 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Solução de resolução: preparar solução de maleato de enalapril SQR a 0,2 mg/mL em tampão fosfato pH 2,2 e adicionar volume adequado da *Solução de enalaprilato* para obter solução de enalaprilato SQR a 0,002 mg/mL. Transferir 0,5 mL da *Solução de dicetopiperazina de enalapril* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a solução preparada anteriormente.

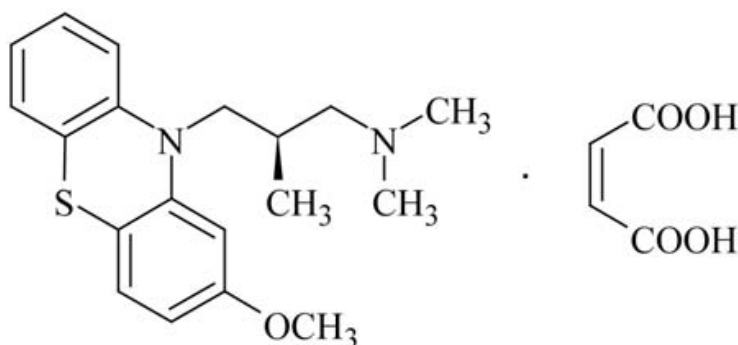
Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA*Levomepromazini maleas* $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$; 444,55

maleato de levomepromazina; 05265

(2Z)-2-Butenodioato de (βR)-2-metoxi-N,N,β-trimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina (1:1)
[7104-38-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado. Deteriora-se quando exposto ao ar e à luz.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -7,0 a -8,5, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em dimetilformamida.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do maleato de levomepromazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool metílico, há máximos em 254 nm e 308 nm. Os valores de absorvância são de, aproximadamente, 0,6 e 0,1, respectivamente.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de água, ácido fórmico anidro e éter isopropílico (3:7:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em banda de 10 mm por 2 mm, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e acetona (1:9).

Solução (2): solução a 5 mg/mL de ácido maleico SQR em mistura de água e acetona (1:9).

Desenvolver o cromatograma (12 cm). Remover a placa, secar a 120 °C durante 10 minutos. Examinar à luz ultravioleta (254 nm). A *Solução (1)* apresenta uma mancha sobre o ponto de aplicação e outra mancha principal, que corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 5,5. Proceder ao abrigo da luz intensa. Pesar 0,5 g da amostra e adicionar 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Agitar e deixar sedimentar. Verificar o pH do sobrenadante.

Substâncias relacionadas. Proceder ao abrigo da luz intensa. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetona, dietilamina e cicloexano (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e acetona (1:9).

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de água e acetona (1:9).

Desenvolver o cromatograma (15 cm). Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar à luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa de 100 °C a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,35 g da amostra e dissolver em 50 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 SV equivale a 44,455 mg de C₁₉H₂₄N₂OS·C₄H₄O₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

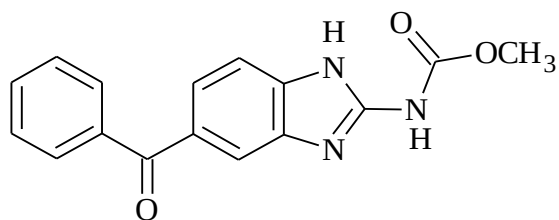
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico; neuroléptico.

MEBENDAZOL
Mebendazolum

$C_{16}H_{13}N_3O_3$; 295,30

mebendazol; 05515

Éster metílico do ácido N-(6-benzoil-1H-benzimidazol-2-il)carbâmico
[31431-39-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{16}H_{13}N_3O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino branco a ligeiramente amarelo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. Solúvel em ácido fórmico e praticamente insolúvel em ácidos minerais.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mebendazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 30 mg da amostra em 2 mL de ácido fórmico anidro e diluir, sucessivamente, em álcool isopropílico, até concentração de 0,00075% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 320 nm, há máximos em 247 nm e 312 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de mebendazol SQR.

C. Dissolver 40 mg da amostra em 2 mL de ácido fórmico anidro e adicionar 5 mL de álcool etílico acidificado com algumas gotas de ácido clorídrico. Agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar ao filtrado cerca de 3 mg de cloridrato de p-fenilenodiamina e agitar. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal ácido SR. Desenvolve-se coloração violeta.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e ácido fórmico anidro (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 50 mg da amostra em 1 mL de ácido fórmico anidro e completar o volume para 10 mL com clorofórmio.

Solução (2): dissolver 50 mg de mebendazol SQR em 1 mL de ácido fórmico anidro e completar o volume para 10 mL com clorofórmio.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de clorofórmio e ácido fórmico anidro (9:1). Homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,225 g da amostra e dissolver em 30 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,530 mg de C₁₆H₁₃N₃O₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

MEBENDAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de clorofórmio, álcool metílico e ácido fórmico a 96% (p/p) (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): triturar, no mínimo, 10 comprimidos até pó fino, pesar o equivalente a 0,2 g de mebendazol, adicionar 20 mL de mistura de clorofórmio e ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1), deixar em banho-maria durante um a dois minutos, esfriar e filtrar.

Solução (2): preparar solução de mebendazol SQR a 10 mg/mL em mistura de clorofórmio e ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo: transferir cada comprimido para um balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de ácido fórmico e aguardar a total desintegração do comprimido. Aquecer em banho-maria por 15 minutos. Esfriar, completar o volume com álcool isopropílico. Homogeneizar e filtrar. Diluir em álcool isopropílico até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 310 nm (5.2.14) utilizando mistura de ácido fórmico a 96% (p/p) e álcool isopropílico (1:500) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 1,0% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 248 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ dissolvida

no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de mebendazol SQR na concentração de 0,0005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ se dissolvem em 120 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de ácido fórmico e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com álcool isopropílico. Homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando mistura de ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (5:95) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

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 em 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 dois minutos, deixar separar as fases e transferir a camada clorofórmica para um segundo funil de separação. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio, reunindo os extratos clorofórmicos no segundo funil de separação. Descartar a camada aquosa. Lavar os extratos clorofórmicos combinados, com mistura de ácido clorídrico 0,1 M e ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para balão volumétrico de 100 mL. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio reunindo os extratos clorofórmicos no mesmo balão volumétrico. Completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar.

Solução padrão: transferir 20 mg de mebendazol SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 90 mL de clorofórmio, 7 mL de álcool isopropílico e 2 mL ácido fórmico a 10% (v/v). Agitar até completa dissolução e completar o volume com álcool isopropílico. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 200 mL. Completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar.

Solução branco: transferir 45 mL de clorofórmio para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar com álcool isopropílico e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com álcool isopropílico e homogeneizar.

Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

C. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 μ m a 10 μ m), mantida à temperatura de 30 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico 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 álcool metílico (1:9) e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir 25 mg de mebendazol SQR, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de ácido fórmico e aquecer em banho-maria à 50 °C por 15 minutos. Agitar mecanicamente por cinco minutos, acrescentar 80 mL de álcool metílico 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.

Injetar replicatas de 15 μ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2500 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 15 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatograma e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MEBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Esvaziar completamente o conteúdo de 10 frascos, previamente agitados, em provetas correspondentes, limpas e secas, providas de tampa, e observar imediatamente sob condições adequadas de visibilidade. O conteúdo escorre com fluidez, a suspensão se apresenta homogênea, viscosa, isenta de grumos e partículas estranhas. Após 24 horas de repouso, pode apresentar ligeira sedimentação, que ressuspenso após agitação.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,0 a 7,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico 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 SQR, adicionar 1 mL de ácido fórmico, agitar até dissolução, completar o volume para 10 mL com clorofórmio e homogeneizar.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com uma mistura de clorofórmio e ácido fórmico (9:1) e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é maior nem mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 30 mL de ácido fórmico e agitar até completa dissolução. Completar o volume com ácido fórmico e misturar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar e completar o volume com álcool isopropílico. Aquecer até leve fervura e filtrar. Esfriar e diluir em álcool isopropílico até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 310 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (1:9) para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

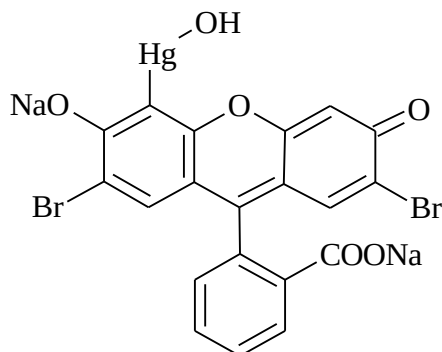
B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido fórmico e colocar em banho-maria a 50 °C durante 15 minutos. Esfriar, completar o volume com água, homogeneizar e filtrar através de um filtro de vidro de média porosidade. Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação, adicionar 50 mL de clorofórmio, 50 mL de água e agitar durante dois minutos. Deixar separar as fases e transferir a camada clorofórmica para um segundo funil de separação. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio e adicionar os lavados clorofórmicos ao segundo funil de separação. Lavar os extratos clorofórmicos combinados com uma mistura de ácido clorídrico M e ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para um balão volumétrico de 100 mL. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio, adicionar o extrato ao balão volumétrico, completar com álcool isopropílico e misturar. Diluir em álcool isopropílico até a concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Preparar o branco como descrito a seguir. Transferir 45 mL de clorofórmio para um balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar com álcool isopropílico, homogeneizar, transferir 5 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL, completar com álcool isopropílico e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro âmbar, bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MERBROMINA*Merbrominum*

$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$; 750,66

merbromina; 05676

Sal de sódio do (2',7'-dibromo-3',6'-di-hidroxi-3-oxospiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-4'-il) hidroximercúrio (2:1)

[129-16-8]

Contém, no mínimo, 22,4% e, no máximo, 26,7% de mercúrio ($Hg = 200,59$) e, no mínimo, 18,0% e, no máximo, 22,4% de bromo ($Br = 79,90$), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Escama ou grânulo verde-metálico a castanho-avermelhado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, porém, algumas vezes deixa pequena quantidade de material insolúvel, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 0,05% (p/v) apresenta cor vermelha e fluorescência verde amarelada.

B. A 5 mL de solução a 0,4% (p/v) adicionar três gotas de ácido sulfúrico SR. Produz-se precipitado laranja-avermelhado.

C. Aquecer 0,1 g da amostra com pequenos cristais de iodo em tubo de ensaio. Cristais vermelhos são sublimados na parte superior do tubo. Se forem produzidos cristais amarelos, atritar com bastão de vidro. A cor dos cristais passa para vermelha.

D. Pesar 0,1 g da amostra e adicionar 12 mL de solução de hidróxido de sódio a 16,67% (p/v). Evaporar até secura com agitação e incinerar a 600 °C por uma hora. Dissolver o resíduo em 5 mL de água e acidificar com ácido clorídrico. Adicionar três gotas de cloro SR, 2 mL de clorofórmio e agitar; na camada clorofórmica, produz-se cor castanho-amarelada.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 0,4 g da amostra em 20 mL de água, adicionar 3 mL de ácido sulfúrico SR e filtrar. A coloração do filtrado não é mais intensa que a da *Solução padrão de cor SC C* (5.2.12).

Compostos insolúveis de mercúrio. 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, com exatidão, 5 mL de iodo 0,05 M SV e deixar em repouso por uma hora, agitando frequentemente. Adicionar, gota a gota, 4,3 mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV, com agitação. Adicionar 1 mL de amido SI. Desenvolve-se coloração azul.

Halogênios solúveis.

Preparação amostra: dissolver 5 g da amostra em 80 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico a 10% (p/v) e diluir para 100 mL com água. Homogeneizar e filtrar. Transferir 40 mL do filtrado para tubo de Nessler, adicionar 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) e diluir para 50 mL com água.

Preparação padrão: em tubo de Nessler adicionar 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) e diluir para 50 mL com água.

Procedimento: adicionar aos tubos 1 mL de nitrato de prata 0,1 M, misturar bem e deixar em repouso por cinco minutos ao abrigo da luz. Qualquer turvação produzida na *Preparação amostra* não é mais intensa que aquela obtida na *Preparação padrão*.

Sais solúveis de mercúrio.

Preparação amostra: transferir para tubo de ensaio 5 mL do filtrado obtido em *Aspecto da solução* e adicionar 5 mL de água.

Preparação padrão: dissolver 40 mg de cloreto de mercúrio (II), pesados com exatidão, em água e diluir para 1000 mL com o mesmo solvente. A 20 mL dessa solução, adicionar 3 mL de ácido sulfúrico SR. Transferir para tubo de ensaio 5 mL da solução precedente e adicionar 5 mL de água.

Procedimento: adicionar aos tubos uma gota de sulfeto de sódio SR. Qualquer coloração desenvolvida na *Preparação amostra* não é mais intensa que aquela obtida com a *Preparação padrão*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por cinco horas. No máximo, 5,0%.

DOSEAMENTO

Mercúrio.

Pesar, com exatidão, cerca de 0,6 g da amostra previamente pulverizada e dessecada, transferir para frasco com rolha e dissolver com 50 mL de água. Acrescentar 8 mL de ácido acético glacial, 20 mL de clorofórmio e, exatamente, 30 mL de iodo 0,05 M SV. Tampar hermeticamente e deixar em repouso por uma hora agitando, frequentemente, com vigor. Titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, com agitação vigorosa, utilizando 1 mL de amido SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 10,030 mg de Hg.

Bromo.

Pesar, com exatidão, em cadinho de porcelana, cerca de 0,5 g de amostra previamente pulverizada e dessecada, acrescentar 2 g de nitrato de potássio, 3 g de carbonato de potássio anidro, 3 g de carbonato de sódio anidro e homogeneizar. Cobrir a superfície da mistura com 3 g de partes iguais de carbonato de potássio anidro e carbonato de sódio anidro e calcinar, entre 400 °C e 500 °C, por uma hora.

Resfriar, dissolver e transferir quantitativamente a mistura calcinada para erlenmeyer, com o auxílio de 80 mL de água quente, e acidificar com ácido nítrico. Adicionar 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e agitar. Titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 7,990 mg de Br.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

ROTULAGEM

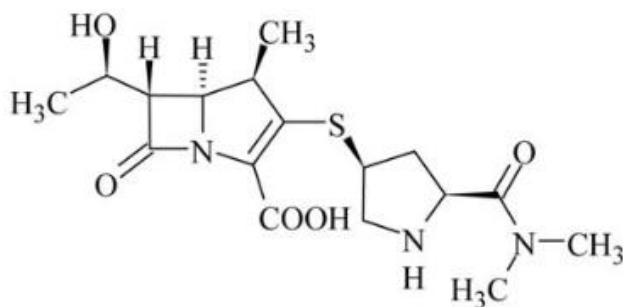
Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Conservante.

MEROPENÉM

Meropenemum



$C_{17}H_{25}N_3O_5S$; 383,46

meropeném; 05688

Ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico
[96036-03-2]

$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$; 437,51

meropeném tri-hidratado; 09494

Ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:3)
[119478-56-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou amarelo-pálido.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em fosfato de potássio monobásico a 5% (p/v).

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 230 °C a 240 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): -17 a -21. Determinar em solução aquosa a 0,5% (p/v), a 20 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de meropeném SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,003% (p/v) em água, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de meropeném SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto. Se necessário, ajustar o fluxo da *Fase móvel* para que o tempo de retenção do meropeném esteja entre cinco a sete minutos.

Fase móvel: mistura de *Diluyente* e acetonitrila (1000:70).

Diluyente: adicionar 1 mL de trietilamina a 900 mL de água, ajustar o pH em $5,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico a 10% (v/v) e diluir para 1000 mL com água.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra no *Diluyente* e diluir quantitativamente, de modo a obter solução a 5 mg/mL. Injetar imediatamente após o preparo.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de meropeném SQR no *Diluyente* e diluir quantitativamente, de modo a obter solução a 25 µg/mL. Injetar imediatamente após o preparo ou conservar sob refrigeração por não mais que 24 horas.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (2)*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2500 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente ao meropeném. As principais impurezas são observadas nos tempos de retenção de 0,45 e 1,9 relativos ao pico do meropeném. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra a partir da seguinte equação:

$$\left(\frac{C_p}{C_a}\right) \times P \times \left(\frac{A_i}{A_p}\right)$$

em que

C_p = concentração, em mg/mL, de meropeném SQR na solução padrão;

C_a = concentração, em mg/mL, de meropeném na solução amostra;

P = potência declarada, em relação à substância anidra, de meropeném na substância química de referência;

A_i = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na solução amostra;

A_p = área sob o pico correspondente ao meropeném obtido na solução padrão.

No máximo, 0,3% de qualquer uma das duas principais impurezas, em relação à substância anidra. No máximo, 0,1% de qualquer outra impureza individual, em relação à substância anidra. Calculado em relação à substância anidra, a soma de todas as outras impurezas, com exceção das impurezas principais, deve ser, no máximo, 0,3%.

Água (5.2.20.1). 11,4% a 13,4%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar a (500 ± 50) °C. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,125 UE/mg de meropeném.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 298 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 3,0: preparar solução de fosfato de potássio monobásico 0,03 M. Ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (90:10).

Nota: injetar as soluções, descritas a seguir, imediatamente após o preparo ou manter sob refrigeração por, no máximo, 24 horas.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em água e diluir de modo a obter solução de meropeném ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de meropeném SQR em água e diluir, de modo a obter solução de meropeném ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos para o pico de meropeném. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar quantidade da amostra equivalente a 30 mg de meropeném, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com água estéril. Diluir para obter as concentrações de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL e 6,0 µg/mL, utilizando água estéril como diluente.

Solução padrão: pesar quantidade de meropeném SQR equivalente a 30 mg de meropeném, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com água estéril. Diluir para obter as concentrações de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL e 6,0 µg/mL, utilizando água estéril como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de meropeném por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

MEROPENÉM TRI-HIDRATADO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de meropeném ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$). Meropeném pó para solução injetável é uma mistura seca estéril de meropeném tri-hidratado e carbonato de sódio.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Agitar quantidade de pó com água e diluir, quantitativamente, com o mesmo solvente até concentração de 0,002% (p/v). Filtrar, se necessário. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução amostra, na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo em 298 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de meropeném SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 7,3 a 8,3. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto. Se necessário, ajustar o fluxo da *Fase móvel* para que o tempo de retenção de meropeném esteja entre cinco a sete minutos.

Fase móvel: mistura de *Diluyente* e acetonitrila (1000:70).

Diluyente: adicionar 1 mL de trietilamina a 900 mL de água, ajustar o pH em $5,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico a 10% (v/v) e diluir para 1000 mL com água.

Solução (1): pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Agitar quantidade, pesada com exatidão, de pó com *Diluyente* e diluir quantitativamente com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 5 mg/mL. Injetar imediatamente após o preparo.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de meropeném SQR em *Diluyente* e diluir quantitativamente com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 25 μ g/mL. Injetar imediatamente após o preparo ou conservar sob refrigeração por não mais que 24 horas.

Injetar replicatas de 10 μ L da *Solução (2)*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2500 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatograma por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente ao meropeném. As principais impurezas são observadas nos tempos de retenção de 0,45 e 1,9, relativos ao pico do meropeném. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra segundo a expressão:

$$10 \times \left(\frac{C \times P}{m} \right) \times \left(\frac{A_i}{A_p} \right)$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de meropeném SQR na *Solução (2)*;

P = potência declarada, em relação à substância anidra, de meropeném SQR;

m = quantidade de meropeném, em mg, na massa de pó pesada para o preparo da *Solução (1)*;

A_i = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na *Solução (1)*;

A_p = área sob o pico correspondente ao meropeném obtido na *Solução (2)*.

No máximo, 0,8% de impureza com tempo de retenção relativo de 0,45, em relação ao pico de meropeném. No máximo, 0,6% de impureza com tempo de retenção relativo de 1,9, em relação ao pico de meropeném.

Sódio. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1)*. Utilizar espectrômetro provido de chama de ar e acetileno e lâmpada de cátodo oco de sódio com emissão de luz a 589,6 nm.

Solução de cloreto de potássio: dissolver 38,1 g de cloreto de potássio em água e diluir para 1000 mL com o mesmo solvente.

Solução amostra: pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de meropeném para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* e completar o volume com água.

Solução padrão: dissolver em água 28,67 mg de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C por duas horas, de modo a obter solução de cloreto de sódio a 28,67 µg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* e completar o volume com água.

Branco: transferir 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

Procedimento: medir as absorvâncias da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, utilizando *Branco* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de sódio, em mg, no pó para solução injetável de meropeném, a partir das leituras obtidas. Contém entre 80% e 120% da quantidade declarada de sódio.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 65 °C, sob pressão reduzida, por seis horas. Entre 9,0% e 12,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,125 UE/mg de meropeném.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 298 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão pH 3,0: preparar solução de fosfato de potássio monobásico 0,03 M. Ajustar o pH em $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (90:10).

Nota: injetar as soluções, descritas a seguir, imediatamente após o preparo ou manter sob refrigeração por, no máximo, 24 horas.

Solução amostra: pesar, individualmente, 20 unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, do pó em água, de modo a obter solução de meropeném ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de meropeném SQR em água, de modo a obter solução de meropeném ($C_{17}H_{25}N_3O_5S$) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos para o pico de meropeném. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ no pó para solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MESILATO DE GEMIFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contém mesilato de gemifloxacino equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de gemifloxacino ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se for realizado o teste B. O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste A.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool butílico, água, hidróxido de amônio e acetona (10:15:15:60), 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): pesar e pulverizar os comprimidos. Levar a banho de ultrassom, durante 15 minutos, quantidade do pó equivalente a 10 mg de gemifloxacino com 100 mL de álcool metílico. Filtrar a solução.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de mesilato de gemifloxacino SQR em álcool metílico de modo a obter solução de gemifloxacino a 0,1 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. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,0, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: proceder ao abrigo da luz direta. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir 5 mL da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de mesilato de gemifloxacino SQR em tampão fosfato pH 6,0 de modo a obter solução de gemifloxacino a 350 µg/mL. Diluir sucessivamente com *Fase móvel* de modo a obter concentração de 70 µg/mL de gemifloxacino

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{20}FN_5O_4$ se dissolvem em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 60 mg de gemifloxacino para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, completar o volume com álcool metílico e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,0006% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{20}FN_5O_4$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução aquosa de trietilamina 0,3% (v/v) pH 3,0, previamente ajustada com ácido fosfórico 10% (v/v) e acetonitrila (80:20).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de gemifloxacino para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, completar o volume com álcool metílico. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico de modo a obter concentração de 20 µg/mL de gemifloxacino. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de mesilato de gemifloxacino SQR em álcool metílico e diluir adequadamente de modo a obter solução de gemifloxacino a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna para o pico de gemifloxacino é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade em mg de $C_{18}H_{20}FN_5O_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura número 1, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de gemifloxacino para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,5 µg/mL, 1,5 µg/mL e 4,5 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como diluente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de mesilato de gemifloxacino SQR em álcool metílico e diluir adequadamente de modo a obter solução de gemifloxacino a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,5 µg/mL, 1,5 µg/mL e 4,5 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio número 1 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a quantidade em mg de gemifloxacino ($C_{18}H_{20}FN_5O_4$) nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

METABISSULFITO DE SÓDIO

Natrii metabisulfis

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$; 190,11

SO_2 ; 64,06

metabissulfito de sódio; 05711

Sal de sódio do ácido dissulfuroso (2:1)

[7681-57-4]

O metabissulfito de sódio contém uma quantidade de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ equivalente a, no mínimo, 65,0% e a, no máximo, a 67,4% de SO_2 .

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais brancos, quase brancos ou transparentes. É eflorescente.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A solução a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio e do íon sulfito (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 5,0. Determinar em solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Limite de tiosulfatos. Misturar 2,2 g da amostra com 10 mL de ácido clorídrico *M*. Aquecer levemente por cinco minutos, resfriar e transferir para um pequeno tubo de ensaio. Se houver turbidez, esta não é maior que a produzida por 0,1 mL de tiosulfato de sódio 0,1 *M*, tratado nas mesmas condições (0,05%).

Arsênio (5.3.2.5). Misturar 0,6 g da amostra com 2 mL de água em um béquer. Adicionar, gota a gota, 1,5 mL de ácido nítrico. Evaporar à secura em banho-maria. Aquecer sobre a chama, até não haver mais produção de vapores. Transferir o resíduo e completar para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 0,5 g da amostra em 14 mL de ácido clorídrico diluído (2 em 7) e evaporar à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 7 mL de ácido clorídrico diluído (2 em 7) e, novamente evaporar à secura. Dissolver o resíduo em uma mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 20 mL de água, adicionar três gotas de água de bromo SR. Aquecer à ebulição para expelir o bromo. Resfriar. Diluir com água a 40 mL. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 5 mL de ácido clorídrico e evaporar à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 25 mL de água. No máximo, 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em 50 mL de iodo 0,05 M SV. Deixar em repouso ao abrigo da luz por cinco minutos. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico e titular o iodo em excesso com tiosulfato de sódio 0,1 M SV usando, como indicador, 3 mL de solução de amido SI, que deve ser adicionado próximo ao final da titulação. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 3,203 mg de SO₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO.

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Antioxidante.

METAFOSFATO DE POTÁSSIO

Kalii metaphosphas

(KPO₃)_x

metafosfato de potássio; 05721

Sal de potássio do ácido metafosfórico (1:1)

[7790-53-6]

Metafosfato de potássio é um polímero de cadeia linear com alto grau de polimerização. Contém o equivalente a, no mínimo, 59,0% e, no máximo, 61,0% de P₂O₅.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco.

Solubilidade. Insolúvel em água. Solúvel em soluções aquosas diluídas de sais de metais alcalinos (exceto potássio).

Constantes físico-químicas.

Viscosidade (5.2.7): misturar 0,3 g da amostra com 200 mL de pirofosfato de sódio a 0,35% (p/v), usando agitador magnético. Determinar a viscosidade da preparação límpida obtida ou da fase líquida da mistura obtida, após 30 minutos de agitação contínua. Entre 6,5 cP e 15 cP.

IDENTIFICAÇÃO

A. Adicionar 1 g da amostra finamente pulverizada, lentamente e com agitação vigorosa, a 100 mL de cloreto de sódio a 2% (p/v). Forma-se massa gelatinosa.

B. Aquecer à ebulição, por 30 minutos, mistura de 0,5 g da amostra, 10 mL de ácido nítrico e 50 mL de água, e resfriar. A solução resultante satisfaz às reações do íon fosfato (**5.3.1.1**) e às reações do íon potássio (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de fluoretos. Transferir 5 g da amostra, 25 mL de água, 50 mL de ácido perclórico, cinco gotas de nitrato de prata a 50% (p/v) e algumas pérolas de vidro para frasco de destilação de 250 mL, conectado a condensador contendo termômetro e tubo capilar, ambos em contato com o líquido. Conectar funil de adição pequeno, preenchido com água, ou gerador de vapor ao tubo capilar. Adaptar o frasco a sistema de destilação com 1/3 do fundo do frasco na chama. Destilar para frasco volumétrico de 250 mL até a temperatura atingir 135 °C. Adicionar água através do funil de adição ou introduzir vapor através de um capilar para manter a temperatura entre 135 °C e 140 °C. Continuar a destilação até recolher de 225 mL a 240 mL, e então completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 50 mL dessa solução para tubo de Nessler e, para o tubo de Nessler padrão, transferir 50 mL de água. Adicionar a cada um dos tubos 0,1 mL de solução filtrada de alizarina SI e 1 mL de solução recentemente preparada de cloridrato de hidroxilamina a 0,025% (p/v) e homogeneizar. Adicionar, gota a gota, e sob agitação, hidróxido de sódio 0,05 M para o tubo contendo a amostra, até que a cor corresponda à do tubo padrão (levemente rósea). A seguir, adicionar a cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Utilizando bureta com graduação de 0,05 mL, adicionar, vagarosamente, ao tubo contendo a amostra, quantidade suficiente de nitrato de tório a 0,025% (p/v), de maneira que, após a homogeneização, a cor do líquido é alterada para rosa. Registrar o volume de solução adicionada, adicionar o mesmo volume, medido com exatidão, para o tubo padrão e

homogeneizar. A seguir, com auxílio da bureta, adicionar fluoreto de sódio SR (10 µg de F/mL), para tornar similar a coloração dos dois tubos, após a diluição para um mesmo volume. Homogeneizar e permitir que as bolhas de ar escapem antes de proceder à comparação final de cor. Verificar o ponto final, adicionando uma ou duas gotas de fluoreto de sódio SR para o tubo padrão. Uma coloração distinta é observada. O volume de fluoreto de sódio requerido para a solução de referência não deverá exceder a 1 mL (0,001%).

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico 3 M e prosseguir conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para chumbo*. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 3 M a 1 g da amostra e aquecer até que não se dissolva mais. Adicionar 15 mL de água, homogeneizar e filtrar. No máximo, 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Misturar 0,2 g da amostra com 15 mL de ácido nítrico e 30 mL de água, ferver por 30 minutos, resfriar e diluir com água a aproximadamente 100 mL. Aquecer a 60 °C, adicionar excesso de molibdato de amônio SR1 e aquecer a 50 °C por 30 minutos. Filtrar e lavar o precipitado, primeiro com ácido nítrico 0,5 M e em seguida com nitrato de potássio a 1% (p/v), até que no filtrado não seja detectado resíduo ácido (utilizar papel tornassol). Adicionar 25 mL de água ao precipitado, dissolver com 50 mL de hidróxido de sódio M SV, adicionar fenolftaleína SI e titular o excesso de hidróxido de sódio M SV com ácido sulfúrico 0,5 M SV. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 3,086 mg de P₂O₅.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

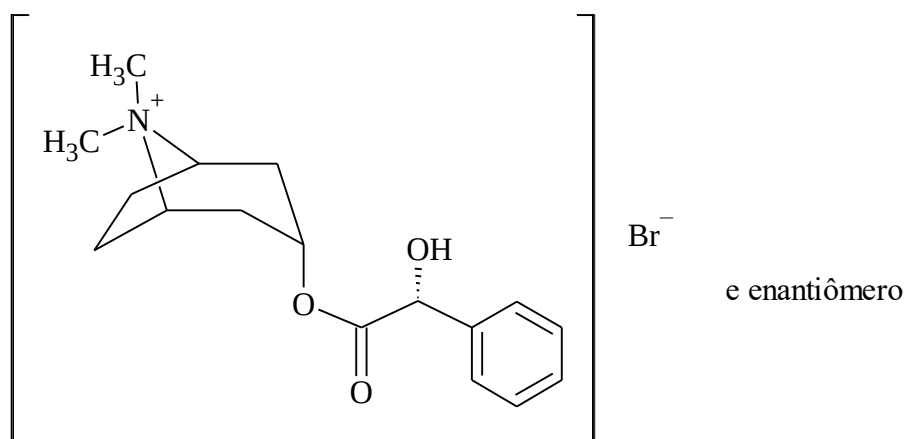
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tamponante.

METILBROMETO DE HOMATROPINA*Homatropini methylbromidum*C₁₇H₂₄BrNO₃; 370,29

metilbrometo de homatropina; 04747

Brometo de (3-*endo*)-3-[(2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano (1:1)
[80-49-9]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de C₁₇H₂₄BrNO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou cristais incolores. Ponto de fusão **(5.2.2)**: em torno de 190 °C.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho **(5.2.14)** da amostra, previamente dessecada, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metilbrometo de homatropina SQR, preparado de maneira idêntica. Caso sejam observadas diferenças nos espectros, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em álcool metílico e recrystalizar pela adição de dioxano a cada solução.

B. No espectro de absorção no ultravioleta **(5.2.14)**, na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 258 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de metilbrometo de homatropina SQR.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água e adicionar iodeto de potássio mercúrico SR. Produz-se precipitado branco ou levemente amarelado. Não se produz precipitado pela adição de soluções de hidróxidos alcalinos ou carbonatos, mesmo em soluções concentradas da amostra (distinção da maioria dos alcaloides).

D. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água e adicionar reineckato de amônio SR. Produz-se precipitado vermelho.

E. A solução aquosa da amostra a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon brometo (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação da amostra a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água e acetato de etila (16,5:16,5:67), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,2 g da amostra em mistura de água e álcool metílico (1:9) e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de água e álcool metílico (1:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até que o odor de solvente não seja perceptível. Deixar esfriar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR e, em seguida, com peróxido de hidrogênio 3% (p/v) SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia gasosa* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas; coluna cromatográfica de sílica fundida (30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno), coberta com sílica quimicamente ligada a fenilmetilpolisiloxano (5:95) (5 µm); pré-coluna de 5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno com sílica desativada com fenilmetilsiloxano. Programar a temperatura da coluna de acordo com os seguintes parâmetros: deixar a 35 °C por cinco minutos e aumentar para 175 °C na razão de 8 °C por minuto; aumentar até 260 °C na razão de 35 °C por minuto e manter, por pelo menos 16 minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 70 °C e a 260 °C, respectivamente. Utilizar hélio como gás de arraste a velocidade linear de cerca de 35 cm/segundo.

Solução amostra: dissolver, em água isenta de material orgânico, quantidade da amostra, pesada com exatidão, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

Solução padrão: preparar solução, em água isenta de material orgânico, contendo 0,04 µg/mL de benzeno, 12,0 µg/mL de cloreto de metileno, 1,2 µg/mL de clorofórmio, 7,6 µg/mL de dioxano e 1,6 µg/mL de tricloroetileno.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução padrão*. A resolução entre quaisquer dos componentes é, no mínimo, 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 15,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos obtidos com a *Solução amostra*, relativas ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, dioxano e tricloroetileno não devem ser superiores às áreas sob os picos relativos ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, dioxano e

tricloroetileno obtidos com a *Solução padrão*, correspondendo a, no máximo, 2 ppm, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm e 80 ppm, respectivamente.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dissolver 0,3 g da amostra em 10 mL de água. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente, 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 37,029 mg de $C_{17}H_{24}BrNO_3$.

B. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,7 g da amostra e dissolver em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até mudança de cor de azul para verde-azulada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,029 mg de $C_{17}H_{24}BrNO_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

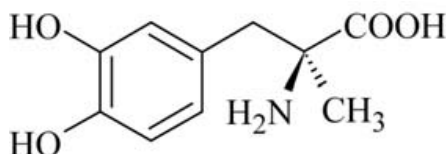
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticolinérgico.

METILDOPA*Methyldopum*

$C_{10}H_{13}NO_4$; 211,22
metildopa; 05799
3-Hidroxi- α -metil-L-tirosina
[555-30-6]

$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$; 238,24
metildopa sesqui-hidratada; 09496
3-Hidroxi- α -metil-L-tirosina hidratada (2:3)
[41372-08-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{10}H_{13}NO_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou branco amarelado, ou cristais incolores ou quase incolores.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, em ácido acético glacial e em álcool metílico, muito pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): –25 a –28, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 4,4% (p/v) em cloreto de alumínio SR.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metildopa SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,004% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo em 280 nm, calculado em relação à substância anidra. A absorvância difere, no máximo, 3% em relação à de solução de metildopa SQR, preparada de maneira idêntica.

C. Adicionar, a 10 mg da amostra, três gotas de ninidrina a 0,4% (p/v) em ácido sulfúrico. Após 10 a 15 minutos, desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar três gotas de água. A coloração muda para castanho-amarelada pálida.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver 1 g da amostra, sob aquecimento, em água isenta de dióxido de carbono. Adicionar uma gota de vermelho de metila SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M até o desenvolvimento de coloração amarela. No máximo, 0,5 mL de titulante são gastos para a viragem do indicador.

Limite de 3-O-metilmetildopa. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando celulose cromatográfica, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de álcool butílico, ácido acético glacial e água (65:15:25), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g da amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 10 mg/mL.

Solução (2): dissolver 5 mg de 3-O-metilmetildopa SQR em álcool metílico e diluir para 50 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar sob ar aquecido. Nebulizar com *p*-nitroanilina e nitrito de sódio SR e secar sob ar aquecido. Nebulizar com carbonato de sódio decaidratado a 20% (p/v). Qualquer mancha correspondente à 3-O-metilmetildopa obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,2 g da amostra. Entre 10,0% e 13,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecendo se necessário. Adicionar 50 mL de acetonitrila, 0,1 mL de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem do indicador para azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,122 mg de C₁₀H₁₃NO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

METILDOPA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}NO_4$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de metildopa. Adicionar três gotas de ninidrina a 0,4% (p/v) em ácido sulfúrico. Após 10 a 15 minutos, desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar três gotas de água. A coloração muda para castanho-amarelada pálida.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de metildopa, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, 2 mL de tartarato ferroso SR e 0,25 mL de hidróxido de amônio 6 M. Desenvolve-se coloração violeta escura.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 280 nm **(5.2.14)**, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}NO_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de metildopa SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}NO_4$ se dissolvem em 20 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metildopa para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido sulfúrico 0,05 M e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg de metildopa SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver e completar o volume com ácido sulfúrico 0,05 M e homogeneizar. Transferir, separadamente, 5 mL das soluções padrão e

amostra para balões volumétricos de 100 mL. Preparar branco em paralelo utilizando 5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Adicionar, a cada balão, 5 mL de tartarato ferroso SR e completar o volume com tampão acetato de amônio pH 8,5. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 520 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}NO_4$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

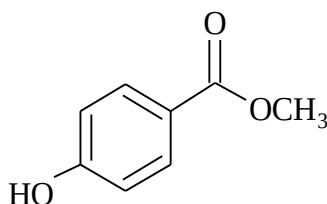
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

METILPARABENO
Methylis parahydroxybenzoas



$C_8H_8O_3$; 152,15
metilparabeno; 05809
Éster metílico do ácido 4-hidroxibenzoico
[99-76-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_8O_3$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou incolor.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em acetona, em álcool etílico e em éter etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 125 °C a 128 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metilparabeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 280 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 258 nm. A absorvância em 258 nm é de 0,52 a 0,56.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em álcool etílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez. A 2 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 3 mL de álcool etílico, 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e 0,1 mL de verde de bromocresol SI. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para promover a viragem do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, 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 álcool metílico e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar quente. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra, transferir para erlenmeyer provido de rolha esmerilhada e adicionar 20 mL de hidróxido de sódio *M SV*. Adaptar condensador de refluxo e aquecer a 70 °C por uma hora. Resfriar à temperatura ambiente. Titular o excesso de hidróxido de sódio *M SV* com ácido sulfúrico 0,5 *M SV*. Determinar o ponto final potenciometricamente, continuando a titulação até o segundo ponto de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 152,150 mg de $C_8H_8O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

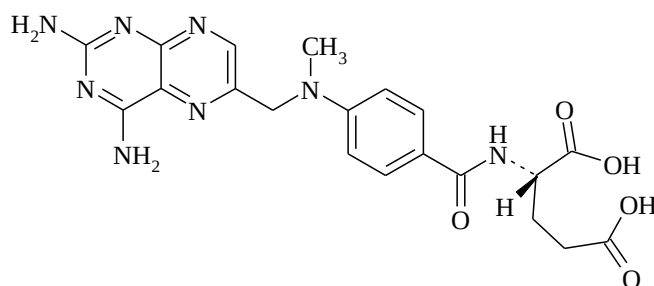
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Conservante.

METOTREXATO*Methotrexatum*C₂₀H₂₂N₈O₅; 454,45

metotrexato; 05884

Ácido *N*-[4-[[2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-*L*-glutâmico

[59-05-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₂₀H₂₂N₈O₅, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino alaranjado ou amarelo, higroscópico.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e carbonatos, pouco solúvel em solução de ácido clorídrico 6 *M*.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +19,0 a +24,0, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 10 mg/mL em carbonato de sódio 0,05 *M* usando tubo de 2,0 dm.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metotrexato SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M* há máximos e mínimos de absorção idênticos aos observados no espectro de metotrexato SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir:

Solução (1): transferir 0,1 g da amostra, pesada com exatidão, para balão volumétrico de 100 mL e diluir com *Fase móvel* até completar o volume e homogeneizar.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de metotrexato SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução a 5,0 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Registrar o cromatograma da *Solução (1)* por, no máximo, três vezes o tempo de retenção do metotrexato. A soma das áreas sob os picos, exceto a sob o metotrexato obtido na *Solução (1)*, é inferior a quatro vezes a área sob o pico principal da *Solução (2)* (2,0%) e a área sob nenhum pico é maior que a sob o pico obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

Pureza enantiomérica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 302 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a albumina bovina (espessura de 7 µm e diâmetro dos poros de 30 nm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 500 mL de solução de fosfato de sódio dibásico anidro, a 0,71% (p/v) e 600 mL de solução de fosfato de sódio monobásico a 0,69% (p/v). Ajustar o pH para 6,9 com hidróxido de sódio 2 M. Misturar 920 mL dessa solução com 80 mL de álcool isopropílico.

Solução (1): dissolver, quantitativamente, cerca de 20 mg da amostra em *Fase móvel* e completar a 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com a *Fase móvel*.

Solução de resolução: dissolver, quantitativamente, cerca de 4 mg de (RS)-metotrexato em *Fase móvel* e completar a 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre o pico do (S)-metotrexato e do (R)-metotrexato é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O teor de (R)-metotrexato na *Solução (1)* em comparação com metotrexato contido na *Solução (2)* é, no máximo, 3,0%.

Metais pesados (5.3.2.3). Determinar em 1,0 g da amostra. Proceder conforme descrito a seguir.

Preparação amostra: transferir amostra para cadinho de sílica e misturar com 4 mL de solução de sulfato de magnésio a 25% (p/v) em ácido sulfúrico a 5,5% (v/v). Aquecer cuidadosamente. Se a mistura estiver líquida, evaporar até secar em banho-maria. Aquecer progressivamente para incinerar em temperatura de, no máximo, 800 °C até obter resíduo branco ou cinzento. Resfriar e umedecer o resíduo com algumas gotas de ácido sulfúrico a 5,5% (v/v). Evaporar, incinerar e resfriar. O período total de incineração deve ser de, no máximo, de duas horas. Dissolver o resíduo obtido com duas porções de 5 mL de ácido clorídrico 0,2 M e acrescentar 0,1 mL de fenoltaleína SI. Adicionar solução concentrada de amônia até que se desenvolva cor rósea. Deixar esfriar e decorar a solução com ácido acético glacial. Acrescentar 0,5 mL do ácido em excesso, filtrar, se necessário, e diluir a solução com água para volume de 20 mL.

Preparação padrão: preparar conforme descrito para a *Preparação amostra*, utilizando 5 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb)* ao invés da amostra. A 10 mL de solução obtida, adicionar 2 mL da *Preparação amostra*.

Preparação de monitoramento: preparar conforme descrito para a *Preparação amostra*, adicionando à substância a ser examinada 5 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm de Pb)*. A 10 mL da preparação obtida, adicionar 2 mL da *Preparação amostra*.

Solução branco: mistura de 10 mL de água e 2 mL da *Preparação amostra*.

Procedimento: transferir 12 mL de cada solução obtida para tubo de Nessler, adicionar 2 mL de *Tampão acetato pH 3,5* e homogeneizar imediatamente. Em cada um dos tubos, adicionar 1,2 mL de *Reagente de tioacetamida* e homogeneizar. A cor marrom na *Preparação amostra* não deve ser mais intensa do que na *Preparação padrão*. Na *Preparação padrão* deve existir coloração marrom claro quando comparada à *Solução branco*. A *Preparação de monitoramento* apresenta coloração ,no mínimo, tão intensa quanto a *Preparação padrão*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar segundo *Método direto*. Utilizar 0,1 g de amostra. No máximo, 12,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 302 nm, coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 6,0: preparar solução de fosfato de sódio dibásico 0,2 M e ácido cítrico anidro 0,1 M (63:37). Ajustar para pH 6,0, se necessário, com ácido cítrico anidro 0,1 M ou fosfato dibásico de sódio 0,2 M.

Fase móvel: preparar mistura de *Tampão fosfato pH 6,0* com acetonitrila (90:10). Desgaseificar e filtrar. Fazer ajustes se necessário.

Solução amostra: transferir 25 mg da amostra, pesada com exatidão, para um balão volumétrico de 250 mL. Diluir com *Fase móvel* até completar o volume e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de metotrexato SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução a 0,1 mg/mL.

Solução de resolução: preparar uma solução a 0,1 mg/mL de metotrexato SQR e a 0,1 mg/mL de ácido fólico em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são 0,35 para ácido fólico e 1,0 para metotrexato. A resolução entre os picos de metotrexato e ácido fólico é, no máximo, 8,0. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,5% para metotrexato.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a o teor de $C_{20}H_{22}N_8O_5$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

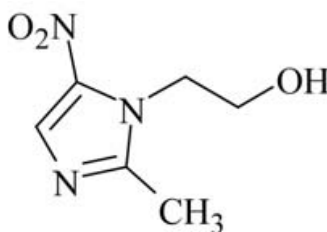
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antineoplásico.

METRONIDAZOL
Metronidazolum

C₆H₉N₃O₃; 171,16
metronidazol; 05902
2-Metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-etanol
[443-48-1]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₆H₉N₃O₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou levemente amarelado.

| **Solubilidade.** Moderadamente solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 159 °C a 163 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metronidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da substância em 10 mL de ácido clorídrico a 50% (v/v). A preparação é límpida (5.2.25).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções teste como descrito a seguir.

Solução (1): solução a 1 mg/mL de metronidazol em *Fase móvel*.

Solução (2): solução a 1 µg/mL de metronidazol SQR e 2 µg/mL de 2-metil-5-nitroimidazol em *Fase móvel*.

Injetar replicatas (no mínimo, seis) de 30 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são

cerca de 0,75 para 2-metil-5-nitroimidazol e 1,0 para metronidazol. A resolução entre o pico de metronidazol e 2-metil-5-nitroimidazol é, no mínimo, 2,0. O fator de cauda para o pico do metronidazol é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 6,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 30 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Determinar a porcentagem de cada uma das impurezas encontradas na *Solução (1)*, onde o conteúdo individual de 2-metil-5-nitroimidazol é, no máximo, 0,1%, em relação ao metronidazol. A porcentagem máxima tolerada é de 0,1% para outras impurezas individuais e de, no máximo, 0,2% para a soma de todas as impurezas presentes.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,3 g da amostra, previamente dessecada, em 20 mL de anidrido acético e aquecer lentamente se necessário. Resfriar, adicionar uma gota de verde malaquita SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando microbureta, até mudança de cor para amarelo-esverdeada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,116 mg de $C_6H_9N_3O_3$.

B. Proceder como descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 319 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octilsilano (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (1:4).

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 100 mg de amostra, transferir para balão volumétrico e completar o volume para 100 mL com *Fase móvel*. Diluir 3 mL da solução resultante para 100 mL com a *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de metronidazol SQR na *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 30 µg/mL.

Injetar replicatas de 30 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico do metronidazol é, no máximo, 2,0 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 30 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_6H_9N_3O_3$ na amostra a partir das respostas obtidas com o metronidazol com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

METRONIDAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_6H_9N_3O_3$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C. e D. Os testes de identificação C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e B.

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metronidazol com 40 mL de clorofórmio por 15 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado até secura. Prosseguir conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Metronidazol*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metronidazol, aquecer em banho-maria com 10 mg de zinco em pó, 1 mL de água e 0,25 mL de ácido clorídrico durante cinco minutos. Resfriar em banho de gelo e adicionar 0,5 mL de nitrito de sódio SR. Remover o excesso de nitrito com ácido sulfâmico. Adicionar 0,5 mL de 2-naftol SR1 e 2 mL de hidróxido de sódio 0,5 M. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol com 4 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Filtrar. Ao filtrado, adicionar 10 mL de ácido pícrico SR e deixar em repouso. O ponto de fusão do precipitado, após ser lavado com água e secado a 105 °C, é de aproximadamente 150 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 100 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v) e agitar durante 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar, descartando os primeiros 15 mL do filtrado. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “Realizar diluições sucessivas...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 1000 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_9N_3O_3$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de metronidazol SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 85% (Q) da quantidade declarada de $C_6H_9N_3O_3$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de 2-metil-5-nitroimidazol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, dimetilformamida e ácido fórmico a 90% (v/v) (80:25:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol com 5 mL de mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1) por cinco minutos. Filtrar.

Solução (2): solução de 2-metil-5-nitroimidazol SQR a 0,2 mg/mL em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente a 2-metil-5-nitroimidazol obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v). Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,002% (p/v), utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_9N_3O_3$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e álcool metílico (80:20).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de metronidazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de álcool metílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com álcool metílico e esperar decantar. Transferir 5 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: solução a 0,5 mg/mL de metronidazol SQR em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de réplicas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatograma e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_6H_9N_3O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

METRONIDAZOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_6H_9N_3O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,1 g de metronidazol para funil de separação e agitar com 9 g de cloreto de sódio por cinco minutos. Extrair com 20 mL de acetona. Separar a camada superior e evaporar até a secura. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metronidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,35 UE/mg de metronidazol.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de metronidazol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 277 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_6H_9N_3O_3$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 320 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico a 0,073% (p/v) e álcool metílico (93:7). Ajustar o pH em $4,0 \pm 0,5$ com ácido fosfórico 0,1 M.

Solução amostra: transferir volume de solução injetável equivalente a 25 mg de metronidazol para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL contendo 2 mL de álcool metílico e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg de metronidazol SQR para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em álcool metílico e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL contendo 2 mL de água e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

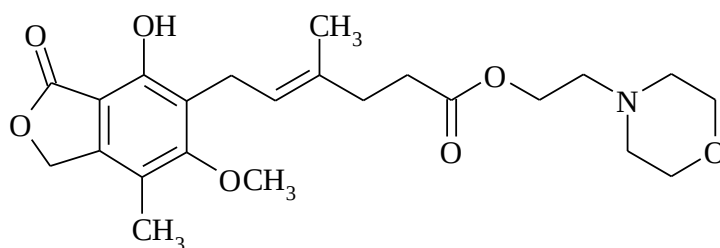
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_6H_9N_3O_3$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MICOFENOLATO DE MOFETILA*Mycophenolas mofetil*C₂₃H₃₁NO₇; 433,50

micofenolato de mofetila; 00290

2-(morfolin-4-il)etil (4E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato.

[128794-94-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de (C₂₃H₃₁NO₇), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e moderadamente solúvel em álcool etílico anidro.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): entre 93 °C e 94 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de micofenolato de mofetila SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 0,10 g da amostra em álcool etílico e diluir para 10 mL utilizando o mesmo solvente. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 45 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto. Preparar as soluções imediatamente antes do uso ou conservar entre 4 °C e 8 °C. Proteger as soluções da luz. Manter o amostrador do cromatógrafo à temperatura de 10 °C e conservar as soluções para injeção a essa temperatura durante 15 minutos antes de injetar.

Solução de trietilamina: transferir 3 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Ajustar o pH para 5,3 com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura da *Solução de trietilamina* e acetonitrila (65:35).

Solução (1): dissolver 20 mg da amostra em acetonitrila, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetonitrila. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com acetonitrila e homogeneizar.

Solução (3): dissolver 5 mg de micofenolato de mofetila para identificação dos picos SQR contendo as impurezas A (2-(morfolin-4-il)etil(4E)-6-(4,6-diidroxi-7-metil-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato), B (2-(morfolin-4-il)etil(4E)-6-[(1RS)-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il]-4-metilhex-4-enoato), D (2-(morfolin-4-il)etil(4E)-6-(4,6-dimetoxi-7-metil-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato), E (metil(4E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato), F (ácido(4E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoico ou ácido micofenólico), G (2-(morfolin-4-il)etil(4E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-diidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato N-óxido) e H (7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-6-[2-[(2RS)-2-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]isobenzofuran-1(3H)-ona) em acetonitrila e diluir para 2,5 mL com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico principal. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,3 para impureza F, 0,4 para impureza A, 0,5 para impureza H, 0,6 para impureza G, 0,8 para impureza B, 1,0 para o micofenolato de mofetila, 1,2 para impureza D e 1,6 para impureza E. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar resolução de, no mínimo, 2,0 entre os picos da impureza H e da impureza A. Para o cálculo do teor da impureza B, multiplicar a área sob o pico por 2,1. A área sob o pico da impureza F obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, cinco vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%); a área sob o pico da impureza B obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%) e as áreas sob os picos das impurezas A, D, E, G e H obtidos com a *Solução (1)* são, no máximo, iguais a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). Para qualquer outra impureza, a área sob o pico da impureza obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, igual à área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,1%). O total de impurezas é, no máximo, sete vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,7%). O limite de exclusão é de 0,5 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,400 g da amostra em 50 mL de ácido acético anidro e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 43,350 mg de $C_{23}H_{31}NO_7$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Imunossupressor.

MICOFENOLATO DE MOFETILA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada $C_{23}H_{31}NO_7$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar, mecanicamente, até desintegração e, após, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,0025% (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 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{23}H_{31}NO_7$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 15 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{23}H_{31}NO_7$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de micofenolato de mofetila SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{23}H_{31}NO_7$ se dissolvem em 15 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* e a *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de micofenolato de mofetila para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de micofenolato de mofetila SQR na *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,0025 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para o micofenolato de mofetila e 2,4 para o ácido micofenólico. Calcular, individualmente, as porcentagens das impurezas segundo a expressão:

$$\left(\frac{C_p}{C_t}\right) \times \left(\frac{r_t}{r_p}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

em que

C_p = concentração, em mg/mL, de micofenolato de mofetila na *Solução (2)*;

C_t = concentração, em mg/mL, de micofenolato de mofetila na *Solução (1)*;

r_p = resposta sob o pico de micofenolato de mofetila na *Solução (2)*;

r_t = área sob o pico de ácido micofenólico ou de outras impurezas na *Solução (1)*;

F = fator de correção.

Utilizar 1,4 como fator de correção para o cálculo da porcentagem de ácido micofenólico e 1,0 para outras impurezas. No máximo, 0,5% de ácido micofenólico e 0,1% para outras impurezas individuais e 0,7% de impurezas totais.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 45 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto. Preparar as soluções imediatamente antes do uso ou conservar entre 4 °C e 8 °C. Proteger as soluções da luz.

Solução de trietilamina: transferir 10 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura da *Solução de trietilamina* e acetonitrila 70:30 (v/v).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de micofenolato de mofetila para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar. Diluir, quantitativamente, de modo a obter solução a 50 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de micofenolato de mofetila SQR em *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 50 µg/mL.

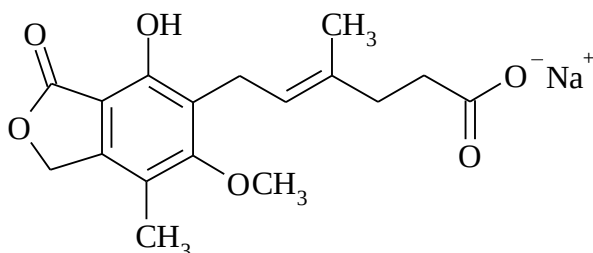
Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₂₃H₃₁NO₇ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MICOFENOLATO DE SÓDIO*Mycophenolas natrium*C₁₇H₁₉NaO₆; 342,32

micofenolato de sódio; 00291

Sal sódico de 6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil)-4-metil-4-ácido hexanoico
[37415-62-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de (C₁₇H₁₉NaO₆), em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e em álcool etílico, solúvel em álcool metílico. Praticamente insolúvel em ácido clorídrico 0,1 M e facilmente solúvel em hidróxido de sódio 0,1 M.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): entre 189 °C e 191 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de micofenolato de sódio SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A solução da amostra a 1,0% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 216 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 3,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Eluente A: mistura de acetonitrila, ácido fosfórico e água (100:0,2:900). Desgaseificar e filtrar.

Eluente B: mistura de acetonitrila, ácido fosfórico e água (800:0,2:200). Desgaseificar e filtrar.

Diluyente: mistura de água e álcool metílico (90:10).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 35	90 → 10	10 → 90	gradiente linear
35 – 40	10	90	isocrática
40 – 45	10 → 90	90 → 10	gradiente linear

Solução (1): solução da amostra contendo micofenolato de sódio a 0,08 mg/mL em *Diluyente*. Proteger contra a ação da luz.

Solução (2): solução de micofenolato de sódio SQR a 0,08 mg/mL em *Diluyente*. Proteger contra a ação da luz.

Solução (3): transferir, quantitativamente, cerca de 1 mg de substância relacionada B de micofenolato de mofetila ((RS)-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-6-[2-(5-metil-2-oxo-tetrahydrofuran-5-il)etil]-3H-isobenzofuranil-1-ona) para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de álcool metílico e completar o volume com água. transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*.

Solução (4): solução de micofenolato de sódio SQR a 0,08 mg/mL em *Solução (3)*.

Solução (5): solução de micofenolato de sódio SQR a 0,024 µg/mL diluída em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (4)*. Os tempos de retenção relativos são 0,9 para a substância relacionada B de micofenolato de mofetila e 1,0 para o micofenolato de sódio. A resolução entre os picos de micofenolato de sódio e da substância relacionada B de micofenolato de mofetila é, no mínimo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é, no máximo, 2%. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (5)*. A relação sinal/ruído é superior a 10.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cada substância relacionada por meio da seguinte expressão:

$$(A_i/A_p) \times (C_p/C_a) \times 100$$

em que

A_i = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução (1)*;

A_p = área sob o pico relativo ao micofenolato de sódio no cromatograma obtido com a *Solução (2)*;

C_p = concentração, em mg/mL, de micofenolato de sódio, na *Solução (2)*;

C_a = concentração, em mg/mL, de micofenolato de sódio, na *Solução (1)*.

No máximo, 0,1% de substância relacionada B de micofenolato de mofetila, no máximo, 0,07% para outra impureza individual e, no máximo, 0,4% para a soma de todas as impurezas. Não considerar picos relativos ao solvente ou com área inferior a 0,05%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e ácido fosfórico 0,05% (v/v) (55:45).

Diluyente: mistura de álcool metílico e água (55:45).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 22,5 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de *Diluyente*, deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ácido micofenólico SQR em álcool metílico de modo a obter solução equivalente a 0,45 mg/mL de micofenolato de sódio. Transferir 2 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₇H₁₉NaO₆ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Imunossupressor.

MICOFENOLATO DE SÓDIO COMPRIMIDOS

Os comprimidos com revestimento entérico devem conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ácido micofenólico ($C_{17}H_{20}O_6$).

IDENTIFICAÇÃO

A. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

B. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 100 mg de micofenolato de sódio com 10 mL de água. Filtrar. Satisfaz ao teste 1 do íon sódio (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Estágio ácido:

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 0,1 M.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}O_6$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da *Solução de ácido micofenólico padrão (1)*, preparada conforme descrito a seguir.

Solução de ácido micofenólico padrão (1): pesar, com exatidão, cerca de 11,25 mg de ácido micofenólico SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e completar o volume com álcool metílico. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,0018% (p/v).

Tolerância: no máximo, 2,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}O_6$ se dissolvem em 120 minutos.

Estágio tampão:

Meio de dissolução: Após a retirada da alíquota do *Estágio ácido*, adicionar 250 mL de *Tampão fosfato de sódio tribásico 0,2 M*, preparado conforme descrito a seguir, e ajustar o pH em cada cuba para 6,8 utilizando hidróxido de sódio 0,1 M ou ácido clorídrico 0,1 M.

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 45 minutos.

Tampão fosfato de sódio tribásico 0,2 M: dissolver 76,02 g de fosfato de sódio tribásico dodecaidratado em 1000 mL de água.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (**5.2.14**), utilizando mistura de ácido clorídrico 0,1 M e *Tampão fosfato de sódio tribásico 0,2 M* (3:1) para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}O_6$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da *Solução de ácido micofenólico padrão* (2), preparada conforme descrito a seguir.

Solução de ácido micofenólico padrão (2): pesar, com exatidão, cerca de 11,25 mg de ácido micofenólico SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e completar o volume com álcool metílico. Diluir, sucessivamente, com a mistura de ácido clorídrico 0,1 M e *Tampão fosfato de sódio tribásico 0,2 M* (3:1) até concentração de 0,0018% (p/v).

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}O_6$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**4.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e ácido fosfórico 0,05% (v/v) (55:45).

Diluyente: mistura de álcool metílico e água (55:45).

Solução amostra: transferir cinco comprimidos para balão volumétrico de 500 mL, adicionar 275 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com água e filtrar. Realizar diluições sucessivas com *Diluyente* até obter solução a 0,036 mg/mL de ácido micofenólico.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 11,25 mg de ácido micofenólico SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e completar o volume com álcool metílico. Diluir, sucessivamente, com *Diluyente* até obter solução a 0,036 mg/mL.

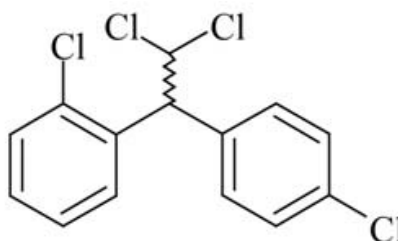
Procedimento: injetar, separadamente, 25 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}O_6$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MITOTANO*Mitotanium* $C_{14}H_{10}Cl_4$; 320,03

mitotano; 06020

1-Cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)etil]benzeno

[53-19-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{14}H_{10}Cl_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó granulado branco, composto de cristais incolores agradável.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico, em álcool metílico e em óleos fixos e graxos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 75 °C a 81 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mitotano SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de mitotano SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em álcool metílico. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 268 nm, utilizando álcool metílico para o ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{14}H_{10}Cl_4$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Manusear com excepcional atenção.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antineoplásico.

MITOTANO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{10}Cl_4$.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de mitotano em 10 mL de água. Filtrar em funil de vidro sinterizado e lavar o resíduo com duas porções de 5 mL de água. Transferir o resíduo para béquer pequeno, adicionar 4 mL de álcool etílico, aquecer até fervura e filtrar imediatamente. Resfriar, filtrar os cristais de mitotano, lavar uma vez com 2 mL de álcool etílico, e secar a 60 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mitotano SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). No máximo, 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

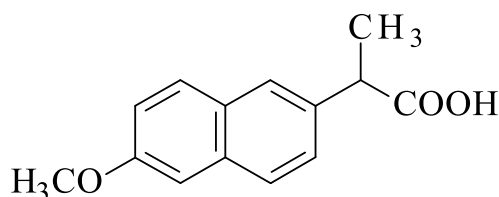
Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, com exatidão, quantidade de pó equivalente a cerca de 0,1 g de mitotano e transferir para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de álcool metílico, agitar por cinco minutos, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar, de modo a obter solução a 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 268 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{10}Cl_4$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NAPROXENO*Naproxenum* $C_{14}H_{14}O_3$; 230,26

naproxeno; 06233

Ácido (α S)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenoacético

[22204-53-1]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{14}H_{14}O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 154 °C a 158 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +59,0 a +62,0. Determinar em solução 2% (p/v) em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de naproxeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução da amostra a 0,0025% (p/v) em álcool metílico, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de naproxeno SQR, preparado de maneira idêntica. A absorvidade em 271 nm, calculada a partir do espectro obtido com a amostra dessecada, varia, no máximo, 3% em relação ao espectro obtido com a amostra de naproxeno SQR.

C. Dissolver cerca de 10 mg da amostra em 5 mL de álcool metílico, adicionar 5 mL de água, 2 mL de iodeto de potássio SR, 5 mL de uma solução de iodato de potássio (1:100) e homogeneizar. Uma coloração amarelo-amarronzada se desenvolve. Adicionar 5 mL de clorofórmio e homogeneizar. Uma leve coloração vermelha ou púrpura se desenvolve na camada de clorofórmio.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de hexano, cloreto de metileno, tetraidrofurano e ácido acético (50:30:17:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): dissolver cerca de 100 mg da amostra, pesada com exatidão, em 10 mL de uma mistura de clorofórmio e álcool etílico (1:1).

Solução (2): transferir 2 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com mistura de clorofórmio e álcool etílico (1:1) e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para um balão de 50 mL, completar com o mesmo solvente e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma até que a frente da fase móvel ascenda 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, pode ter intensidade máxima igual àquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Pureza enantiomérica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 263 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica gel π -aceptor/ π -doador (1-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetraidrofenantreno) para separação quiral (S,S) (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido acético glacial, acetonitrila, álcool isopropílico e hexano (0,5:5:10:84,5).

Solução (1): dissolver 25 mg da amostra em tetraidrofurano, diluir para 50 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 2 mL da solução para balão volumétrico de 20 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (2): transferir 2,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (3): dissolver 5 mg de naproxeno racêmico SQR (ácido (2R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico - enantiômero R) em 10 mL de tetraidrofurano e diluir para 100 mL com *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A resolução entre os picos do naproxeno e do ácido (2R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (impureza G) é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, uma e meia vez o tempo de retenção do naproxeno (tempo de retenção em torno de cinco minutos) e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo ao ácido (2R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (impureza G), obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, igual à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (2,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 200 mg da amostra e dissolver em uma mistura de 75 mL de álcool metílico e 25 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando fenolftaleína SI até formação de coloração violeta. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 23,026 mg de $C_{14}H_{14}O_3$. Realizar ensaio em branco e realizar as correções necessárias.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

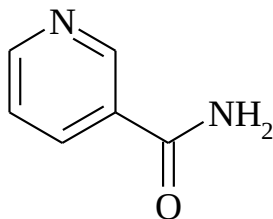
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e anti-inflamatório

NICOTINAMIDA*Nicotinamidum*

C₆H₆N₂O; 122,13
nicotinamida; 06346
Piridinacarboxiamida
[98-92-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₆H₆N₂O, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 128 °C a 131 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nicotinamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A razão entre os valores de absorvância (5.2.14) medidos em 245 nm e 262 nm de uma solução da amostra a 0,0002% (p/v) em água está compreendida entre 0,63 e 0,67.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de água, álcool etílico e clorofórmio (4:45:48), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 80 mg/mL da amostra em mistura de álcool etílico e água (50:50).

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)*, para 200 mL em mistura de álcool etílico e água (50:50).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Examinar a placa. 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)* (0,25%).

Metais pesados (5.3.2.3). Proceder conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método I*. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra, em dessecador sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não-aquoso (5.3.4.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra previamente dessecada em 20 mL de ácido acético glacial, aquecendo se necessário. Adicionar 5 mL de anidrido acético, titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até coloração azul-esverdeada. Realizar ensaio em branco e proceder com as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,213 mg de C₆H₆N₂O.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

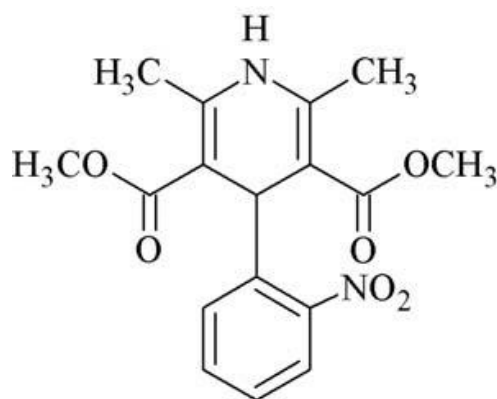
Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Componente da vitamina B.

NIFEDIPINO*Nifedipinum*C₁₇H₁₈N₂O₆; 346,34

nifedipino; 06352

Éster 3,5-dimetílico do ácido 1,4-di-hidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico [21829-25-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₇H₁₈N₂O₆ em relação à substância dessecada.**DESCRIÇÃO****Características físicas.** Cristais amarelos e insípidos.**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.**Constantes físico-químicas.***Faixa de fusão (5.2.2):* 171 °C a 175 °C.**IDENTIFICAÇÃO****A.** No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nifedipino SQR, preparado de maneira idêntica.**B.** 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 no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir. Realizar os ensaios imediatamente após o preparo das soluções.*Solução (1):* solução a 1 mg/mL de nifedipino SQR em álcool metílico.*Solução (2):* diluir 3 mL da *Solução (1)* para 10 mL com a *Fase móvel*.*Solução (3):* solução a 1 mg/mL de análogo de nifedipino nitrofenilpiridina SQR (dimetil 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato) em álcool metílico.

Solução (4): a partir da *Solução (3)* para preparar solução a 0,6 µg/mL de análogo de nifedipino nitrofenilpiridina SQR em *Fase móvel*.

Solução (5): solução a 1 mg/mL de análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina SQR (dimetil 4-(2-nitrosofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato) em álcool metílico.

Solução (6): a partir da *Solução (5)* para preparar solução a 0,6 µg/mL de análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina SQR em *Fase móvel*.

Solução (7): mistura de *Fase móvel*, *Solução (4)* e *Solução (6)* (1:1:1).

Solução (8): mistura de *Solução (2)*, *Solução (4)* e *Solução (6)* (1:1:1).

Injetar replicatas da *Solução (8)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para análogo de nifedipino nitrofenilpiridina, 0,9 para análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina e 1,0 para nifedipino. A resolução entre nifedipino e análogo de nifedipino nitrofenilpiridina é, no mínimo, 1,5. A resolução entre nifedipino e análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina é, no mínimo, 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados de análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina e de análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina é, no máximo, 10,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução amostra de Doseamento B.(1)* e da *Solução (7)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente ao análogo de nifedipino nitrofenilpiridina obtido com a *Solução amostra* não deve ser maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (7)* (0,2%). A área sob o pico correspondente ao análogo de nifedipino nitrosofenilpiridina obtido com a *Solução amostra* não deve ser maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (7)* (0,2%).

Cloretos (5.3.2.1). No máximo, 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). No máximo, 0,05% (500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*, ao abrigo da luz direta utilizando soluções recém-preparadas. Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg de amostra e dissolver em 70 mL de álcool etílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Diluir, sucessivamente, em álcool etílico, até concentração de 10 µg/mL. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância das soluções resultantes em 236 nm, utilizando o álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, ao abrigo da luz direta, utilizando cromatógrafo provido de detector 235 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar uma mistura de água, acetonitrila e álcool metílico (50:25:25).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg de amostra para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver em 25 mL de álcool metílico, completar com *Fase móvel* e misturar de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Preparar no momento do uso.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nifedipino SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Preparar no momento do uso.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 16 000 pratos teóricos/metro; o fator de cauda é, no máximo, 1,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, cerca de 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ na amostra a partir das respostas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador.

NIFEDIPINO CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, com espessura de 0,5 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila e cicloexano (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 0,5 mL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir o conteúdo de três cápsulas para tubo de centrífuga e lavar o interior das cápsulas com 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar, volumetricamente, 20 mL de cloreto de metileno ao tubo e tampar. Agitar suavemente e liberar a pressão no tubo. Tampar hermeticamente e agitar por uma hora. Centrifugar por 10 minutos entre 2000 e 2500 rpm. Remover a fase aquosa sobrenadante com seringa e transferir 5 mL da camada transparente inferior para béquer.

Solução (2): solução a 1,2 mg/mL de nifedipino SQR em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma ao abrigo da luz direta. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar imediatamente sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em cor, intensidade e posição àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com a *Solução reveladora*. Cada cromatograma apresenta banda alaranjado-clara sobre fundo amarelo.

Solução reveladora: dissolver 3 g de subnitrito de bismuto e 30 g de iodeto de potássio em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 3 M e completar o volume com água. Homogeneizar.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir o conteúdo de cada cápsula para balão volumétrico de 200 mL. Lavar o interior das cápsulas com pequenas porções de álcool metílico, reunindo os líquidos de lavagem no balão. Completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 350 nm (5.2.14), utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado (sem pepsina), 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 50 rpm.

Tempo: 20 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 340 nm (**5.2.14**), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nifedipino SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ se dissolvem em 20 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nifedipino*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Nota: proceder ao ensaio imediatamente após o preparo da *Solução (1)* e da *Solução (5)*, protegendo-as da luz direta.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nifedipino SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nitrofenilpiridina SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 6 µg/mL.

Solução (3): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nitrosofenilpiridina SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 1,5 µg/mL.

Solução (4): misturar 5 mL da *Solução (2)*, 5 mL da *Solução (3)* e 5 mL de *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução (5): proceder como descrito para *Solução amostra* no método **B.** de *Doseamento*.

Solução (6): misturar volumes iguais da *Solução (1)*, *Solução (2)* e da *Solução (3)*.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução (6)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para a nitrofenilpiridina, 0,9 para a nitrosofenilpiridina e 1,0 para o nifedipino. A resolução entre nitrosofenilpiridina e nitrofenilpiridina é, no mínimo, 1,5. A resolução entre nifedipino e nitrosofenilpiridina é, no mínimo, 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados correspondentes à nitrofenilpiridina e à nitrosofenilpiridina é, no máximo, 10,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução (4)* e da *Solução (5)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em mg, das impurezas nitrofenilpiridina e nitrosofenilpiridina nas cápsulas segundo a expressão:

$$\frac{V}{5} \times C \times \left(\frac{r_5}{r_4} \right)$$

em que

V = volume total, em mL, da *Solução (5)*;

C = concentração de nitrofenilpiridina ou de nitrosofenilpiridina, em mg/mL, na *Solução (4)*;

r_5 = área sob o pico referente à nitrofenilpiridina ou à nitrosofenilpiridina no cromatograma obtido com a *Solução* (5);

r_4 = área sob o pico referente à nitrofenilpiridina ou à nitrosofenilpiridina no cromatograma obtido com a *Solução* (4).

No máximo, 2,0% de nitrofenilpiridina e 0,5% de nitrosofenilpiridina, em relação ao conteúdo de nifedipino.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14), ao abrigo da luz direta. Transferir o conteúdo de 10 cápsulas para balão volumétrico de 100 mL. Lavar o interior das cápsulas com pequenas porções de álcool metílico, reunindo os líquidos de lavagem no balão. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir com álcool metílico até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 350 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nifedipino*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir o conteúdo de cinco cápsulas para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de pequenas porções de álcool metílico. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de nifedipino.

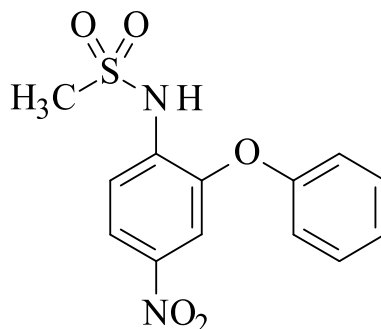
Procedimento: injetar, separadamente, 25 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{18}N_2O_6$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NIMESULIDA*Nimesulidum* $C_{13}H_{12}N_2O_5S$; 308,31

nimesulida; 06391

N-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida

[51803-78-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó amarelo-pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato. Não higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e em álcool metílico, muito solúvel em acetonitrila. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Insolúvel em soluções ácidas.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação C. poderá ser omitido se forem realizados os testes A. e B. O teste de identificação B. poderá ser omitido se forem realizados os testes A. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nimesulida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄ ativada em estufa por 30 minutos a 105 °C, como suporte, e mistura de álcool metílico 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, com exatidão, 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, com exatidão, cerca de 75 mg de nimesulida SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com acetona. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método C. de *Doseamento*, corresponde ao tempo de retenção do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,24 g da amostra, dissolver em 30 mL de acetona previamente neutralizada e adicionar 20 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 30,831 mg de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,00015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (50:50).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver na *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nimesulida SQR, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₃H₁₂N₂O₅S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

NIMESULIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Preparar solução de nimesulida a 0,01% (p/v) em clorofórmio. Filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até secura. Dessecar o resíduo a 105 °C até peso constante. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Nimesulida*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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 de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 392 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nimesulida SQR na concentração de 0,0015% (p/v), preparada nos mesmos solventes que a amostra.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nimesulida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e agitar por 40 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,002% (p/v), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Nimesulida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de nimesulida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL da *Fase móvel* e agitar mecanicamente por 40 minutos. Completar o volume com *Fase móvel* e filtrar. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

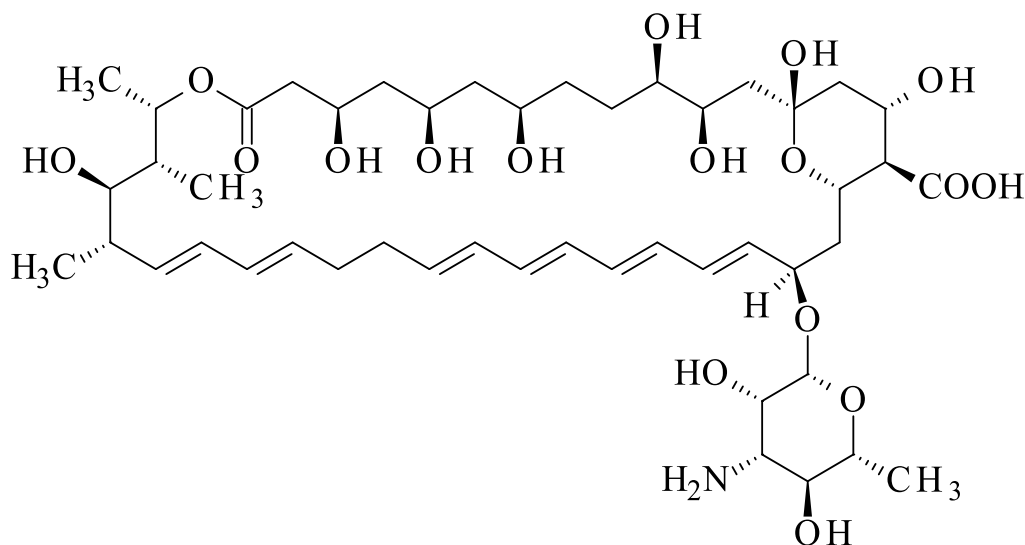
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NISTATINA
Nystatinum



C₄₇H₇₅NO₁₇; 926,11

nistatina; 06410

Nistatina

[1400-61-9]

Nistatina é uma substância ou a mistura de duas ou mais substâncias produzidas por *Streptomyces noursei* Brown *et al.* (*Streptomycetaceae*). Apresenta potência de, no mínimo, 4400 UI de nistatina por miligrama ou 5000 UI de nistatina por miligrama caso seja destinada à produção de pó para suspensão oral.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó higroscópico, fino, amarelo ou castanho.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool metílico e praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar, com exatidão, o equivalente a 100 000 UI da amostra e dissolver em mistura de 5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com álcool metílico. Diluir em álcool metílico, até concentração de 40 UI/mL. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução obtida, há máximos em 230 nm, 291 nm, 305 nm e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 291 nm e 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73. A razão entre os valores de absorvância medidos em 319 nm e 305 nm está compreendida entre 0,83 e 0,96. A razão entre os valores de absorvância medidos em 230 nm e 280 nm está compreendida entre 0,83 e 1,25.

B. Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico a 2 mg da amostra. Produz-se coloração castanha.

C. Adicionar 0,1 mL de ácido sulfúrico a 2 mg da amostra. Produz-se coloração castanha, que se torna violeta com o repouso.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 8,0. Determinar em suspensão aquosa a 3% (p/v).

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

Nistatina A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 304 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica desativada, quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (71:29).

Eluente B: acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (40:60).

Gradiente de Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 25	100	0	isocrática
25 – 35	100 → 0	0 → 100	gradiente linear
35 – 40	0	100	isocrática
40 – 45	0 → 100	100 → 0	gradiente linear
45 – 60	100	0	equilíbrio

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em dimetilsulfóxido, para obter solução a 0,4 mg/mL. Utilizar essa solução em até, no máximo, 24 horas após o preparo, mantida sob refrigeração.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nistatina SQR em dimetilsulfóxido, para obter solução a 0,4 mg/mL. Utilizar essa solução em até, no máximo, 24 horas após o preparo, mantida sob refrigeração.

Solução (3): dissolver 20 mg de nistatina SQR em 25 mL de álcool metílico, diluir com água para 50 mL e homogeneizar. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico diluído em 10 mL da solução anteriormente preparada e esperar por uma hora, à temperatura ambiente, antes de usar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. O tempo de retenção médio para a nistatina A é de 14 minutos. A resolução entre os dois picos principais é, no mínimo, 3,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Desconsiderar os picos obtidos antes de dois minutos de corrida. No mínimo, 85% de nistatina A. No máximo, 4,0% de qualquer outro componente.

Metais pesados (5.3.2.3). Preparar solução padrão utilizando 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. Proceder conforme descrito em *Método IV*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, não excedendo a 5 mmHg, por três horas. No máximo, 5,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 3,5%.

Nistatina destinada à produção de pó para suspensão oral extemporânea cumpre com o seguinte teste adicional.

Dispersibilidade. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,2 g da amostra para béquer contendo 200 mL de água e dispersar lentamente com bastão de vidro. Deixar em repouso por dois minutos. O material deverá estar suspenso e haverá, no máximo, um pequeno sedimento. Se houver sedimentação, proceder à determinação da potência, da parte suspensa, conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Transferir, volumetricamente, a amostra suspensa para o liquidificador de alta velocidade, adicionar dimetilformamida, de modo a obter concentração de 400 UI/mL e agitar de três a cinco minutos. Diluir essa solução com *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* de modo a obter solução com concentração equivalente à do padrão. No mínimo, 90,0% da potência esperada de nistatina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar (5.5.3.3.1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINAIS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 140,0% da quantidade declarada de nistatina. Os comprimidos vaginais contêm agentes aglutinantes, diluentes e lubrificantes.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos vaginais. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 000 UI de nistatina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de álcool metílico. Homogeneizar. Adicionar quantidade suficiente de álcool metílico para produzir 100 mL. Filtrar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com álcool metílico. Preparar ensaio em branco utilizando os mesmos solventes e omitindo a adição da amostra. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 250 nm a 350 nm, da solução obtida, há máximos em 291 nm, 305 nm e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 291 nm e 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73. A razão entre os valores de absorvância medidos em 319 nm e 305 nm está compreendida entre 0,83 e 0,96.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.2). No máximo, 60 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar e pulverizar os comprimidos vaginais. Determinar em 0,1 g da amostra, em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 5,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Pesar e pulverizar 20 comprimidos vaginais. Pesar quantidade do pó equivalente a 200 000 UI, adicionar 50 mL de dimetilformamida e agitar por uma hora. Centrifugar. Transferir 10 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com a solução 4 descrita em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (**5.5.3.3**). Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (**5.5.3.3.1**).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NISTATINA CREME VAGINAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade declarada de $C_{47}H_{75}NO_{17}$.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Nistatina*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: misturar, com exatidão, em liquidificador de alta velocidade, quantidade de creme vaginal com dimetilformamida, de modo a obter concentração de cerca de 400 UI/mL de nistatina. Diluir, sucessivamente, essa solução em *Tampão fosfato de potássio a 10%, estéril, pH 6,0 (Solução 4)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NISTATINA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade declarada de nistatina. A suspensão oral contém agentes aromatizantes, conservantes e dispersantes.

IDENTIFICAÇÃO

Transferir quantidade da suspensão oral contendo 100 000 UI de nistatina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar mistura de ácido acético glacial e álcool metílico (5:50). Homogeneizar. Completar volume com álcool metílico e filtrar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com álcool metílico. Preparar ensaio em branco utilizando os mesmos solventes e omitindo a adição da amostra. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, da solução obtida, há máximos em 291 nm, 305 nm e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 291 nm e 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73. A razão entre os valores de absorvância medidos em 319 nm e 305 nm está compreendida entre 0,83 e 0,96.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 6,0. Se o produto contiver glicerina, o pH deve estar compreendido entre 6,0 e 7,5.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Deve ser realizado caso o medicamento seja acondicionado em doses unitárias.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir o conteúdo de um frasco de suspensão oral para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Diluir, quantitativamente, essa solução, com álcool metílico, de modo a obter solução a 25 UI/mL de nistatina. Paralelamente, preparar solução de nistatina SQR, em álcool metílico, a 25 UI/mL. Medir as absorvâncias das soluções em 304 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de nistatina na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

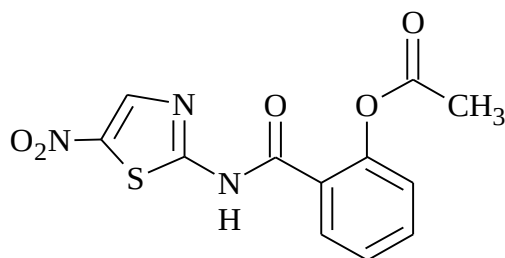
Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* e *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NITAZOXANIDA*Nitazoxanidum* $C_{12}H_9N_3O_5S$; 307,28

nitazoxanida; 06413

2-Acetiloxi-*N*-(5-nitro-2-tiazolil)benzamida

[55981-09-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{12}H_9N_3O_5S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a levemente amarelo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetonitrila, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Ponto de fusão (5.2.2): 202 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste C. O teste de identificação C. pode ser omitido se for realizado o teste B.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de nitazoxanida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há 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*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica

quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Diluyente: mistura de *Eluente A* e *Eluente B* (70:30).

Eluente A: acetonitrila.

Eluente B: água previamente ajustada para pH 2,5 com ácido fosfórico.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>
0	30	70
25,0	70	30
30,0	70	30
30,1	30	70
40,0	30	70

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Diluyente* de modo a obter solução a 2,5 mg/mL de nitazoxanida.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de nitazoxanida SQR, de nitazoxanida substância relacionada A e de ácido acetilsalicílico no *Diluyente* de modo a obter uma solução a 2,5 µg/mL de cada uma das três substâncias.

Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (2)*. A resolução entre nitazoxanida substância relacionada A e ácido acetilsalicílico é de, no mínimo, 2,0. O fator de cauda é, no máximo, 2,0 para o pico da nitazoxanida. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados para nitazoxanida é, no máximo, 10,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 35 µL da *Solução (1)* e *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra segundo a equação:

$$100 (1/F) (A_i/A_p) (C_p/C_a)$$

em que

F = fator de resposta relativo para cada impureza;

A_i = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na *Solução (1)*;

A_p = área sob o pico correspondente ao nitazoxanida obtido na *Solução (2)*;

C_p = concentração, em mg/mL, de nitazoxanida na *Solução (2)*;

C_a = concentração, em mg/mL, de nitazoxanida na *Solução (1)*.

Os limites das impurezas são apresentados a seguir:

<i>Impureza</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Fator de resposta relativo</i>	<i>Limite (%)</i>
Substância relacionada A de nitazoxanida (2-Amino-5-nitrotiazol)	0,35	0,46	0,1

Ácido acetilsalicílico (ácido 2-(acetiloxi)benzoico)	0,48	0,91	0,1
Ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico)	0,61	3,7	0,1
Nitazoxanida	1,0	-	-
Outras impurezas individuais	-	1,0	0,1

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*, ao abrigo da luz direta. Pesar, com exatidão, cerca de 120 mg da amostra e adicionar 50 mL de acetonitrila. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com água pH 4,5 previamente ajustada com ácido fosfórico 10% (v/v), até concentração de 0,0012% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 345 nm, utilizando água pH 4,5 para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{12}H_9N_3O_5S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm a 5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,1% (v/v), pH 5,3 previamente ajustado com trietilamina, e acetonitrila (45:55).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 100 mg de amostra para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar, obtendo solução a 30 µg/mL.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg de nitazoxanida SQR para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar, obtendo solução a 30 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna para o pico da nitazoxanida é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{12}H_9N_3O_5S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparasitário.

NITAZOXANIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_9N_3O_5S$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste C. O teste de identificação C. pode ser omitido se for realizado o teste B.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, ao abrigo da luz direta, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de hexano e álcool etílico (60:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 10 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 40 mL de acetonitrila. Levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de nitazoxanida SQR em acetonitrila.

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. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,5 contendo 6% de brometo de cetrimônio, mantido a 25 °C, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: proceder ao abrigo da luz direta. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar a *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_9N_3O_5S$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*, preparadas conforme descrito a seguir..

Solução amostra: após realização do teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em acetonitrila, de modo a obter solução a 27,77 µg/mL de nitazoxanida.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 13,88 mg de nitazoxanida SQR para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de acetonitrila, levar a banho de ultrassom durante 30 minutos e completar o volume com Tampão fosfato pH 7,5 contendo 6% de brometo de cetrimônio. Diluir, sucessivamente, com acetonitrila de modo a obter solução a 27,77 µg/mL de nitazoxanida.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_9N_3O_5S$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 15 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de acetonitrila. Levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água com pH previamente ajustado para 4,5 com ácido fosfórico 10% (v/v), obtendo solução a 12 µg/mL. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 345 nm, utilizando água com pH previamente ajustado para 4,5 com ácido fosfórico 10% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_9N_3O_5S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; pré-coluna (opcional) de 4,0 mm de comprimento e 3,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm); coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm a 5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,1% (v/v), pH 5,3 previamente ajustado com trietilamina, e acetonitrila (45:55).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de acetonitrila e levar a banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar.

Transferir 3 mL do filtrado para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 30 µg/mL.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg de nitazoxanida SQR para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 30 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna para o pico da nitazoxanida é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₂H₉N₃O₅S nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

NITAZOXANIDA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

O pó para suspensão oral é uma mistura de nitazoxanida com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_9N_3O_5S$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste C. O teste de identificação C. pode ser omitido se for realizado o teste B.

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, ao abrigo da luz direta, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de hexano e álcool etílico (60:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir quantidade de suspensão oral equivalente a 50 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 40 mL de acetonitrila. Levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de nitazoxanida SQR em acetonitrila.

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. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há 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*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,5 contendo 6% de brometo de cetrimônio, mantido a 25 °C, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: proceder ao abrigo da luz direta. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar a *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{12}H_9N_3O_5S$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*, preparadas conforme descrito a seguir.

Solução amostra: após realização do teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em acetonitrila, de modo a obter solução a 27,77 µg/mL de nitazoxanida.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 13,88 mg de nitazoxanida SQR para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de acetonitrila, levar a banho de ultrassom durante 30 minutos e completar o volume com tampão fosfato pH 7,5 contendo 6% de brometo de cetrimônio. Diluir, sucessivamente, com acetonitrila de modo a obter solução a 27,77 µg/mL de nitazoxanida.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de C₁₂H₉N₃O₅S se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 15 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de acetonitrila. Levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água com pH previamente ajustado para 4,5 com ácido fosfórico 10% (v/v), obtendo solução a 12 µg/mL. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 345 nm, utilizando água com pH previamente ajustado para 4,5 com ácido fosfórico 10% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C₁₂H₉N₃O₅S na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; pré-coluna (opcional) de 4,0 mm de comprimento e 3,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm); coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm a 5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,1% (v/v) com pH previamente ajustado para 5,3 com trietilamina, e acetonitrila (45:55).

Solução amostra: reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 50 mg de nitazoxanida para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de acetonitrila e levar a banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar. Transferir 3 mL do filtrado

para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 30 µg/mL.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg de nitazoxanida SQR para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 30 µg/mL

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna para o pico da nitazoxanida é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

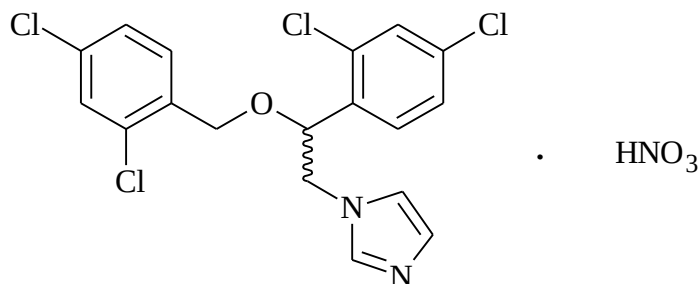
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₂H₉N₃O₅S na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

NITRATO DE MICONAZOL*Miconazoli nitras*C₁₈H₁₄Cl₄N₂O.HNO₃; 479,14

nitrato de miconazol; 05929

Nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil) metoxi]etil]-1*H*-imidazol (1:1)
[22832-87-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₁₈H₁₄Cl₄N₂O.HNO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 178 °C a 184 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): -0,10 a +0,10, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

O teste **A**. poderá ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.** e **D**. O teste **B**. poderá ser omitido se forem realizados os testes **A.**, **C.** e **D**.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nitrato de miconazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,04% (p/v) em mistura de ácido clorídrico 0,1 *M* e álcool isopropílico (1:10), há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de nitrato de miconazol SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel octadecilsilano, como suporte, e mistura de acetato de amônio SR, dioxano e álcool metílico

(20:40:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra a 6 mg/mL em fase móvel.

Solução (2): solução de nitrato de miconazol SQR a 6 mg/mL em fase móvel.

Solução (3): dissolver 30 mg de nitrato de miconazol SQR e 30 mg de nitrato de econazol SQR em 5 mL de fase móvel.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e vaporizar com iodo. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* é similar em posição, cor e intensidade àquela produzida com a *Solução (2)*. O teste é válido somente se no cromatograma obtido com a *Solução (3)* houver duas manchas nitidamente separadas.

D. Satisfaz às reações para o íon nitrato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: pesar 6 g de acetato de amônio e transferir para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 300 mL de acetonitrila, 320 mL de álcool metílico e completar o volume com água.

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução (2): transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg de nitrato de miconazol SQR e 25 mg de nitrato de econazol SQR para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Diluir 2,5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo diluente.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Diluir 5 mL dessa solução para 20 mL, completando o volume com *Fase móvel*.

Equilibrar o sistema cromatográfico por 30 minutos. Injetar 10 µL da *Solução (3)*. Ajustar o sistema cromatográfico de modo que a altura do pico principal obtida no cromatograma com a *Solução (3)*, seja menor que 50% da escala total. Injetar 10 µL da *Solução (2)*. O tempo de retenção do nitrato de miconazol é de aproximadamente 20 minutos e do nitrato de econazol de 10 minutos. A resolução entre os picos obtidos com a *Solução (2)* é, no mínimo, 10, se necessário ajustar a composição da *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área individual sob os picos, exceto o pico principal, não é maior do que a área sob o pico principal obtida com a *Solução (3)* (0,25%). A soma das áreas sob todos os picos registrados não é superior a duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Desconsiderar os picos com área

inferior a 0,2 vezes a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (3)* (0,05%) e os picos relativos ao íon nitrato.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,35 g da amostra previamente dessecada, dissolver em 50 mL de ácido acético glacial, aquecendo levemente se necessário, e titular potenciométricamente com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV consumido equivale a 47,914 mg de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

NITRATO DE PRATA

Argenti nitras

AgNO₃; 169,87
nitrato de prata; 06427
Sal de prata(1+) do ácido nítrico (1:1)
[7761-88-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de AgNO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais grandes incolores, transparentes ou pequenos cristais brancos.

Solubilidade. Muito solúvel em água, solúvel em álcool etílico, moderadamente solúvel em água amoniacal.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 10 mL de solução a 10% (p/v), adicionar uma gota de difenilamina SR e homogeneizar. Cuidadosamente, verter a solução para tubo de ensaio contendo 2 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração azul na interface.

B. A solução a 2% (p/v) satisfaz às reações do íon prata (5.3.1.1).

C. A solução a 2% (p/v) satisfaz às reações do íon nitrato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez e alcalinidade. A 2 mL de solução a 4% (p/v), adicionar 0,1 mL de verde de bromocresol SI. Desenvolve-se coloração azul. A 2 mL de solução a 10% (p/v), adicionar 0,1 mL de vermelho de fenol SI. Desenvolve-se coloração amarela.

Alumínio, cobre, chumbo e bismuto. Dissolver 1 g da amostra em mistura de 4 mL de amônia 13,5 M e 6 mL de água. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Resíduo por evaporação. A 30 mL de solução a 4% (p/v), adicionar 7,5 mL de ácido clorídrico diluído, agitar vigorosamente, aquecer por cinco minutos em banho-maria e filtrar. Evaporar 20 mL do filtrado em banho-maria e dessecar o resíduo em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo, 2 mg (0,3%).

DOSEAMENTO

Dessecar previamente a amostra, sobre sílica, por quatro horas, ao abrigo da luz. Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra dessecada e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido nítrico e 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV até coloração amarelo-avermelhada. Cada mL de tiocianato de amônio 0,1 M SV equivale a 16,987 mg de AgNO₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de AgNO_3 . A solução oftálmica é tamponada pela adição de acetato de sódio.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução oftálmica satisfaz às reações do íon prata (5.3.1.1).

B. A solução oftálmica satisfaz às reações do íon nitrato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A solução oftálmica é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 6,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

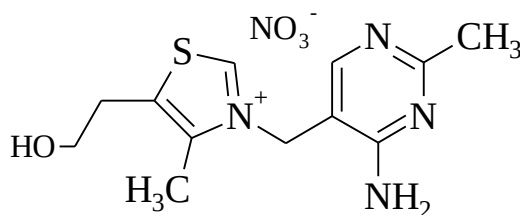
Transferir volume da solução oftálmica equivalente a 50 mg de nitrato de prata para erlenmeyer, diluir com 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido nítrico, 1 mL de sulfato férrico amoniacal SR e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,02 M S até coloração amarelo-avermelhada. Cada mL de tiocianato de amônio 0,02 M SV equivale a 3,397 mg de AgNO_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, inertes, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NITRATO DE TIAMINA*Thiamini nitras*C₁₂H₁₇N₅O₄S; 327,36

nitrato de tiamina; 08514

Nitrato de 3[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazólio
[532-43-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₁₂H₁₇N₅O₄S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação C., D. e E. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e B. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nitrato de tiamina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Preparar solução da amostra a 20 mg/mL. A 2 mL dessa solução, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Resfriar e adicionar 2 mL de sulfato ferroso SR. Um anel marrom aparece na junção dos dois líquidos.

C. Dissolver 5 mg da amostra em mistura de 1 mL de acetato de chumbo SR e 1 mL de hidróxido de sódio 2,5 M. Aquecer em banho-maria por alguns minutos. Após a dissolução da amostra, uma cor amarela é produzida. Aquecer a solução, a cor altera para marrom e após repouso, um precipitado aparece.

D. Uma solução da amostra a 20 mg/mL produz um precipitado branco ao ser adicionada uma solução contendo 6,5 g de cloreto de mercúrio em 100 mL de água; e precipitado marrom-avermelhado ao adicionar iodo 0,1 M SV. Também há produção de um precipitado ao adicionar trinitrofenol SR.

E. Preparar solução dissolvendo 5 mg da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio 0,5 M. A essa solução, adicionar 0,5 mL de ferrocianeto de potássio SR e 5 mL de álcool isobutílico. Agitar vigorosamente por dois minutos e possibilitar que as camadas líquidas se separem. Ao ser iluminada de cima por um feixe de luz vertical ultravioleta e ao ser visualizada em um ângulo reto, o menisco ar-líquido mostra uma fluorescência azul vívida, que desaparece quando é novamente alcalinizada.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 6,0 a 7,5. Determinar em solução da amostra a 2% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna cromatográfica de 150 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 0,75 mL/minuto.

Eluente A: 1-octanosulfonato de sódio 0,005 M em ácido acético glacial diluído (1:100).

Eluente B: álcool metílico e acetonitrila (3:2).

Fase móvel: mistura de *Eluente A* e *Eluente B* (60:40).

Solução amostra: solução a 1 mg/mL da amostra em *Fase móvel*.

Procedimento: injetar 10 µL da *Solução amostra* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o triplo do tempo de retenção do pico principal. Calcular a porcentagem total de picos secundários na porção de nitrato de tiamina utilizado de acordo com a seguinte expressão:

$$\text{Porcentagem de impurezas} = \left(\frac{r_U}{r_T} \right) \times 100$$

em que

r_U = soma das áreas sob todos os picos, com exceção da sob o pico referente ao nitrato de tiamina;

r_T = soma das áreas sob todos os picos.

No máximo, 1,0% de impurezas totais.

Cloretos (5.3.2.1). No máximo, 0,06% (600 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 140 mg de nitrato de tiamina, dissolver em 5 mL de ácido fórmico e adicionar 50 mL de anidrido acético. Titular imediatamente 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 SV equivale a 16,368 mg de $C_{12}H_{17}N_5O_4S$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamínico.

NITRITO DE SÓDIO*Natrii nitris*

NaNO₂; 69,00
nitrito de sódio; 06433
Sal de sódio do ácido nitroso (1:1)
[7632-00-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo 101,0% de NaNO₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó granuloso ou cristais hexagonais transparentes, incolores, ou ainda, massa branca, opaca e deliquescente.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 10% (p/v) satisfaz às reações do íon nitrito (5.3.1.1).

B. A solução a 10% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIO DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em estufa a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,25%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 15 mL dessa solução para frasco contendo mistura de 50 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV, 100 mL de água e 5 mL de ácido sulfúrico. Ao adicionar a solução da amostra, imergir a ponta da pipeta sob a superfície da mistura de permanganato. Aquecer a mistura a 40 °C, deixar em repouso por cinco minutos e adicionar 25 mL de ácido oxálico 0,05 M SV. Aquecer a mistura até 80 °C e titular a quente com permanganato de potássio 0,02 M SV. Cada mL de permanganato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,450 mg de NaNO₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

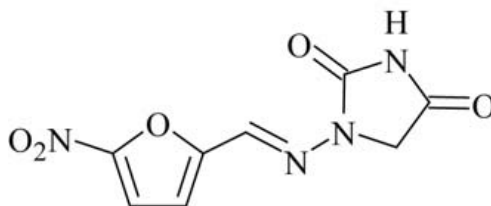
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador; antídoto para envenenamento por cianeto.

NITROFURANTOÍNA*Nitrofurantoinum* $C_8H_6N_4O_5$; 238,16

nitrofurantoína; 06438

1-[[[(5-Nitro-2-furanil)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona
[67-20-9] $C_8H_6N_4O_5 \cdot H_2O$; 256,17

nitrofurantoína monoidratada; 11389

1-[[[(5-Nitro-2-furanil)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona hidratada (1:1)
[17140-81-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_6N_4O_5$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amarelo cristalino ou cristais amarelos. Na forma sólida ou em solução, sofre descolorimento por álcalis e por exposição à luz, e decomposição pelo contato com metais, exceto aço inoxidável e alumínio.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água e em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B., C. e E. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D. Os testes de identificação A. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes B., C. e E.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 140 °C por 30 minutos e dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nitrofurantoína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder ao abrigo de luz intensa. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há máximos de absorção em 266 nm e em 367 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 367 nm e em 266 nm está compreendida entre 1,36 e 1,42.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Dissolver 10 mg da amostra em 10 mL de dimetilformamida. Transferir 1 mL da solução para tubo de ensaio e adicionar 0,1 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M. Desenvolve-se coloração marrom.

E. Dissolver 5 mg da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Uma solução de coloração amarela intensa é produzida, que passa em seguida a laranja-avermelhada.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica GF₂₅₄, como suporte, e mistura de nitrometano e álcool metílico (9:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,25 g da amostra em dimetilformamida e completar o volume para 10 mL com acetona.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, aquecer entre 100 °C e 105 °C por cinco minutos. Examinar sob luz ultravioleta de 254 nm. Nebulizar com cloridrato de fenilidrazina SR. Aquecer novamente a placa entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Água (5.2.20). Dessecar a amostra à 140 °C por 30 minutos. No máximo, 1,0%, para a forma anidra e entre 6,5% e 7,5%, para a forma monoidratada.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme escrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14), ao abrigo de luz intensa. Pesar, com exatidão, cerca de 0,12 g da amostra e dissolver em 25 mL de dimetilformamida. Completar o volume para 500 mL com água. Transferir 2,5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com uma solução contendo acetato de sódio a 1,8% (p/v) e ácido acético glacial a 0,14% (v/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir a absorvância da solução resultante em 367 nm, utilizando a solução de acetato de sódio e ácido acético, anteriormente descrita, para o ajuste do zero. Calcular o teor de C₈H₆N₄O₅ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, ajustar as condições cromatográficas para que o tempo de retenção do pico da nitrofurantoína seja de oito minutos.

Tampão fosfato pH 7,0: dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 500 mL de água e ajustar até pH 7,0, com hidróxido de amônio M. Completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 7,0* e tetraidrofurano (9:1). Filtrar e degaseificar.

Solução de padrão interno: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de acetanilida em água, e diluir adequadamente, de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Solução amostra: dissolver, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra em 20 mL de dimetilformamida. Adicionar 25 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume para 50 mL com dimetilformamida e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver, quantitativamente, cerca de 25 mg de nitrofurantoína SQR em 20 mL de dimetilformamida. Adicionar 25 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume para 50 mL, com dimetilformamida e homogeneizar.

Injetar replicatas de 5 µL ou 10 µL da *Solução padrão*. A resolução entre acetanilida e nitrofurantoína é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 5 µL ou 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_8H_6N_4O_5$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_8H_6N_4O_5$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. 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. Pesar e pulverizar os comprimidos revestidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína com 10 mL de ácido acético 6 M. Aquecer por alguns minutos e filtrar a quente. Esfriar à temperatura ambiente, recolher o precipitado e dessecar a 105 °C por uma hora até peso constante. O resíduo satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Nitrofurantoína*.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximos em 266 nm e em 367 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 367 nm e em 266 nm está compreendida entre 1,36 e 1,42.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 7,2, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos e 120 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com meio de dissolução até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 375 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_6N_4O_5$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nitrofurantoína SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 25% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_6N_4O_5$ se dissolvem em 60 minutos e, no mínimo, 85% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_6N_4O_5$ se dissolvem em 120 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no teste *Substâncias relacionadas* da monografia de *Nitrofurantoína*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos revestidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína em 10 mL de mistura filtrada de dimetilformamida e acetona (1:9).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos revestidos. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Nitrofurantoína*, utilizando quantidade do pó equivalente a 0,12 g de nitrofurantoína. Calcular a quantidade de $C_8H_6N_4O_5$ nos comprimidos revestidos, a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nitrofurantoína*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos revestidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de nitrofurantoína para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de dimetilformamida e agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Adicionar 50 mL de *Solução padrão interno*, homogeneizar e deixar esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com dimetilformamida e homogeneizar. Filtrar em filtro de nylon de porosidade 0,45 μm .

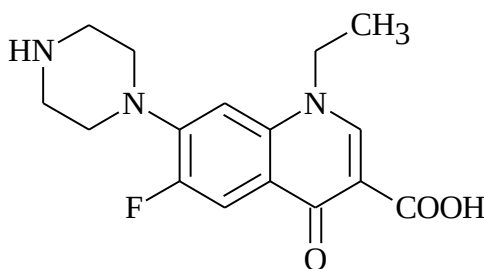
Procedimento: injetar, separadamente, 5 μL ou 10 μL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à nitrofurantoína e à acetanilida. Calcular a quantidade de $C_8H_6N_4O_5$ nos comprimidos revestidos, a partir das respostas obtidas para a relação nitrofurantoína/acetanilida, na *Solução padrão* e na *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

NORFLOXACINO*Norfloxacinum* $C_{16}H_{18}FN_3O_3$; 319,34

norfloxacin; 06497

Ácido 1-etil-6-fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinicocarboxílico
[70458-96-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a amarelo-pálido. Sensível à luz e umidade.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em ácido acético, pouco solúvel em álcool etílico e muito pouco solúvel em álcool metílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de norfloxacin SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximo em 273 nm. A absorvância difere, no máximo, 3,0%, da de solução similar de norfloxacin SQR, preparada no mesmo solvente. Utilizar vidraria âmbar.

ENSAIOS DE PUREZA

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel previamente lavada com álcool metílico e seca ao ar, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico, tolueno, dietilamina e água (40:40:20:14:8), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 8,0 mg/mL da amostra em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:1).

Solução (2): pesar, com exatidão, cerca de 4,0 mg de norfloxacin SQR e dissolver com 1 mL de ácido acético glacial, adicionar 4 mL de álcool metílico e misturar. Diluir 1 mL dessa solução em 19 mL de mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 e 365 nm). A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (2)* é equivalente a 0,5% de impureza. Comparar as intensidades de quaisquer manchas secundárias obtidas no cromatograma da *Solução (1)* com a mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (2)*. A soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas no cromatograma da *Solução (1)* é, no máximo, igual àquela principal obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,0015% (15 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar à 105 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 240 mg da amostra e dissolver em 80 mL de ácido acético glacial. Titular imediatamente com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL do ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,934 mg de $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado e protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

OCTACLOROIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO

$\text{Al}_8\text{ZrCl}_8(\text{OH})_{20}$; 930,84

octacloroidrato de alumínio e zircônio; 09831

Hidróxido cloreto de zircônio e alumínio

[98106-55-9]

O octacloroidrato de alumínio e zircônio é um complexo polimérico hidratado de cloreto básico de alumínio e zircônio. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de octacloroidrato de alumínio e zircônio em relação à substância anidra.

IDENTIFICAÇÃO

A solução aquosa da amostra a 10% (p/v), satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 15% (p/v).

Conteúdo de alumínio. Pesar 0,15 g da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante cinco minutos. Em seguida, adicionar 40 mL de água e 30 mL de edetato dissódico 0,05 M SV. Novamente, ebulir durante cinco minutos. Deixar arrefecer, adicionar 15 mL do tampão ácido acético-acetato de amônio e ajustar com solução concentrada de amônia até pH 4,5. Acrescentar 20 mL de álcool etílico e ajustar o pH a 4,6 com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v) em álcool etílico. Titular com sulfato de zinco 0,1 M SV até surgimento de coloração rosa-púrpura. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Calcular a porcentagem de alumínio pela fórmula:

$$\frac{2,698[15 M_e - (zM_z + Z_e)]}{W}$$

em que

M_e = molaridade do edetato dissódico 0,05 M SV;

z = volume de sulfato de zinco 0,1 M SV gasto;

M_z = molaridade do sulfato de zinco 0,1 M SV;

W = quantidade em gramas da amostra e

Z_e = volume equivalente de edetato de dissódico 0,05 M SV consumido pela quantidade de zircônio, calculado de acordo com a fórmula:

$$\left(\frac{Zr}{M_e}\right) \times \left(\frac{W}{92,97}\right)$$

em que

Zr = porcentagem de zircônio determinada no teste *Conteúdo de zircônio* e

92,97 = massa atômica do zircônio corrigida para o conteúdo de 2% de háfnio.

Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

Conteúdo de zircônio. Pesar 250 mg da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante seis a oito minutos. Em seguida, adicionar de 30 mL a 40 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de solução de alaranjado de xilenol de 0,1% (p/v) e titular a solução, ainda quente, com edetato dissódico 0,05 M SV até a mudança da coloração rósea para amarela. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de edetato de dissódico 0,05 M SV equivale a 46,485 mg de zircônio. No mínimo, 12,8% e, no máximo, 15,4% de zircônio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

Razão atômica alumínio/zircônio. Dividir o percentual de alumínio encontrado no teste para *Conteúdo de alumínio* pelo percentual de zircônio encontrado no teste para *Conteúdo de zircônio* e multiplicar por 92,97/26,98, em que 92,97 é a massa atômica do zircônio corrigida para 2% de háfnio e 26,98 é a massa atômica do alumínio. No mínimo, 6,0 e, no máximo, 10,0.

Conteúdo de cloreto. Pesar 250 mg da amostra, transferir para béquer de 250 mL, adicionar 120 mL de água e 20 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto. No mínimo, 16,5% e, no máximo, 19,0% de cloreto. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

Razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto. Calcular a razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto de acordo com a fórmula:

$$\frac{\text{Al}/26,98 + \text{Zr}/92,97}{\text{Cl}/35,45}$$

em que

Al, *Zr* e *Cl* = porcentagens de alumínio, zircônio e cloreto, determinados nos testes para *Conteúdo de alumínio*, *Conteúdo de zircônio* e *Conteúdo de cloreto*, respectivamente;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio e

35,45 = massa atômica do cloro.

A razão está entre 0,9 e 1,5.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 1,5 g de amostra. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo, 0,0002% (2 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar *Método I*. Pesar 0,667 g da amostra e acrescentar 40 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo, 0,015% (150 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. Pesar 1 g da amostra e adicionar 40 mL de água. Se a preparação não se apresentar límpida, aquecer a 80 °C por alguns minutos, em seguida, deixar arrefecer. Caso a preparação ainda permaneça turva, repetir o processo adicionando 3 mL de ácido clorídrico. Ajustar o pH entre 3 e 4 com hidróxido de amônio 6 M. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados* usando 2 mL da solução padrão de chumbo de 10 ppm. No máximo, 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Calcular a porcentagem do octacloridrato de alumínio e zircônio, de acordo com a fórmula:

$$Al \times \left\{ \frac{26,98y + 92,97 + 17,01 \left[3y + 4 - \left(\frac{y+1}{z} \right) \right] + 35,45 \left(\frac{y+1}{z} \right)}{26,98y} \right\}$$

em que

Al = percentual de alumínio encontrado no teste para *Conteúdo de alumínio*;

y = razão atômica alumínio/zircônio encontrada no teste para *Razão atômica alumínio/zircônio*;

z = razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto encontrada no teste para *Razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto*;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio;

17,01 = massa molecular do ânion hidróxido (OH) e

35,45 = massa atômica do cloro (Cl).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antitranspirante.

OCTACLOROIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO SOLUÇÃO

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de octacloroidrato de alumínio anidro. Octacloroidrato de alumínio e zircônio é um complexo polimérico básico de cloreto de alumínio. Possui razão atômica de alumínio/zircônio entre 6,0 e 10,0, e de (alumínio+zircônio)/cloreto entre 0,9 e 1,5. Os seguintes solventes podem ser utilizados: água, propilenoglicol ou dipropilenoglicol.

IDENTIFICAÇÃO

A. Quando a solução for preparada em propilenoglicol, adicionar cerca de 10 mL de álcool isopropílico a 2 g da solução. Misturar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até reduzir o volume a 1 mL. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) de um filme dessa solução, dispersa em cloreto de prata, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de um filme de propilenoglicol, preparado de maneira idêntica. Quando a solução for preparada em dipropilenoglicol, adicionar cerca de 10 mL de álcool isopropílico a 2 g da solução. Misturar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até reduzir o volume a 1 mL. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) de um filme desta solução, dispersa em cloreto de prata, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de um filme de dipropilenoglicol, preparado de maneira idêntica.

B. A solução contendo o equivalente a cerca de 100 mg de octacloroidrato de alumínio e zircônio por mL satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 3,0 a 5,0. Determinar em uma solução preparada pela diluição de 3 g da solução com água até completar o volume para 10 mL.

ENSAIOS DE PUREZA

Conteúdo de alumínio. Pesar 0,15 g da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante cinco minutos. Em seguida, adicionar 40 mL de água e 30 mL de edetato dissódico 0,05 M SV. Novamente, manter em ebulição durante cinco minutos. Arrefecer, adicionar 15 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio e ajustar com solução concentrada de amônia até pH 4,5. Acrescentar 20 mL de álcool etílico e ajustar o pH a 4,6 com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v) em álcool etílico. Titular com sulfato de zinco 0,1 M SV até surgimento de coloração rosa-púrpura. Realizar ensaio em branco. Calcular a porcentagem de alumínio pela fórmula:

$$\frac{2,698[15 M_e - (zM_z + Z_e)]}{W}$$

em que

M_e = molaridade do edetato dissódico 0,05 M SV;

z = volume consumido de sulfato de zinco 0,1 M SV, em mL;

M_z = molaridade do sulfato de zinco 0,1 M SV;

W = quantidade em gramas da amostra e

Z_e = volume equivalente de edetato dissódico 0,05 M SV consumido pela quantidade de zircônio, calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\left(\frac{Zr}{M_e}\right) \times \left(\frac{W}{92,97}\right)$$

em que

Zr = porcentagem de zircônio determinada no ensaio *Conteúdo de zircônio*;

92,97 = massa atômica do zircônio, corrigida para o conteúdo de 2% de háfnio.

Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

Conteúdo de zircônio. Pesar 500 mg da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante seis a oito minutos. Em seguida, adicionar de 30 mL a 40 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de alaranjado de xilenol SI e titular a solução, ainda quente, com edetato dissódico 0,05 M SV até a mudança de coloração rósea para amarela. Realizar ensaio em branco. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 46,485 mg de zircônio. No mínimo, 12,8% e, no máximo, 15,4% de zircônio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

Razão atômica alumínio/zircônio. Dividir o percentual de alumínio encontrado no ensaio *Conteúdo de alumínio* pelo percentual de zircônio encontrado no ensaio *Conteúdo de zircônio* e multiplicar por 92,97/26,98, em que 92,97 é a massa atômica do zircônio corrigida para 2% de háfnio e 26,98 é a massa atômica do alumínio. No mínimo, 6,0 e, no máximo, 10,0.

Conteúdo de cloreto. Pesar 500 mg da amostra, transferir para béquer de 250 mL, adicionar 120 mL de água e 20 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto. No mínimo, 16,5% e, no máximo, 19,0% de cloreto. Utilizar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

Razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto. Calcular a razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{Al/26,98 + Zr/92,97}{Cl/35,45}$$

em que

Al , Zr e Cl = porcentagens de alumínio, zircônio e cloreto, determinados nos ensaios *Conteúdo de alumínio*, *Conteúdo de zircônio* e *Conteúdo de cloreto*, respectivamente;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio e

35,45 = massa atômica do cloro.

A razão está entre 0,9 e 1,5.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 1,5 g de amostra. No máximo, 0,0002% (2 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método III*. Transferir 5,3 g de solução de octacloridrato de alumínio e zircônio para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL da solução amostra e 2 mL da solução padrão para béqueres distintos e, a cada béquer, adicionar 5 mL de ácido nítrico 6 M. Cobrir com vidro de relógio e ferver as soluções por três a cinco minutos. Arrefecer. No máximo, 0,0075% (75 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Pesar 2 g de solução de octacloridrato de alumínio e zircônio e adicionar 40 mL de água. Se a preparação não se apresentar límpida, aquecer a 80 °C por alguns minutos e, em seguida, deixar arrefecer. Caso a preparação ainda permaneça turva, repetir o processo adicionando 3 mL de ácido clorídrico. Ajustar o pH entre 3 e 4 com hidróxido de amônio 6 M. Utilizar 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Calcular a porcentagem de octacloridrato de alumínio e zircônio na solução, de acordo com a seguinte fórmula:

$$Al \times \left\{ \frac{26,98y + 92,97 + 17,01 \left[3y + 4 - \left(\frac{y+1}{z} \right) \right] + 35,45 \left(\frac{y+1}{z} \right)}{26,98y} \right\}$$

em que

Al = percentual de alumínio encontrado no ensaio *Conteúdo de alumínio*;

y = razão atômica alumínio/zircônio encontrada no ensaio *Razão atômica alumínio/zircônio*;

z = razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto encontrada no ensaio *Razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto*;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio;

17,01 = massa molecular do ânion hidróxido (OH) e

35,45 = massa atômica do cloro (Cl).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

OFLOXACINO*Ofloxacinum*C₁₈H₂₀FN₃O₄; 361,37

ofloxacino; 06574

Ácido 9-flúor-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7*H*-pirido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazina- 6-carboxílico
[83380-47-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C₁₈H₂₀FN₃O₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Cristais em forma de agulhas incolores. Temperatura de fusão (5.2.2): 250 °C, com decomposição.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica (5.2.8): -1,0° a +1,0°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em clorofórmio.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ofloxacino SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,00067% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método II*. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,2%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,1 g da amostra previamente dessecada para béquer de 400 mL, adicionar 275 mL de anidrido acético e agitar até dissolver. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Usar o primeiro dos dois pontos de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 36,137 mg de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismos: Kocuria rhizophila ATCC 9341.

Meios de cultura: meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 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 para obter 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, com exatidão, cerca de 50 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Diluir para obter 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 por difusão em ágar (5.5.3.3.1)* adicionando, aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

OFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Preparar solução contendo o equivalente a 0,00067% (p/v) de ofloxacino em ácido clorídrico 0,1 M, agitar mecanicamente por 20 minutos e filtrar. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos de absorção idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido no método **A.** em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Solução tampão: dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH em $3,3 \pm 0,1$ com ácido fosfórico SR.

Eluente A: mistura de *Solução tampão* e acetonitrila (88:12). Desgaseificar e filtrar.

Eluente B: mistura de acetonitrila e *Solução tampão* (60:40). Desgaseificar e filtrar.

Gradiente da fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 8	100	0	isocrática
8 – 25	100 → 40	0 → 60	gradiente linear
25 – 26	40 → 100	60 → 0	gradiente linear
26 – 40	100	0	isocrática

Solução (1): pesar e triturar quantidade não inferior a 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL de

álcool metílico e deixar o balão em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com álcool metílico e filtrar em filtro 0,45 µm, descartando os primeiros 5 mL do filtrado.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ofloxacino SQR em álcool metílico e diluir de modo a obter solução a 4 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (2)*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 5,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra segundo a equação:

$$100 (1/F) (A_i/A_p) (C_p/C_a)$$

em que

F = fator de resposta relativo para cada impureza;

A_i = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na *Solução (1)*;

A_p = área sob o pico correspondente ao ofloxacino obtido na *Solução (2)*;

C_p = concentração, em mg/mL, de ofloxacino na *Solução (2)*;

C_a = concentração, em mg/mL, de ofloxacino na *Solução (1)*, baseado no valor declarado.

Os limites das impurezas são apresentados a seguir:

<i>Impureza</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Fator de resposta relativo</i>	<i>Limite (%)</i>
Impureza A (ácido 2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	0,5	1	0,3
Impureza B (ácido 9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-diidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	3,6	0,22	0,3
Outras impurezas individuais	-	1	0,2
Total de impurezas	-	-	1,0

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir:

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Solução tampão: dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH em $3,3 \pm 0,1$ com ácido fosfórico SR.

Fase móvel: mistura de *solução tampão* e acetonitrila (88:12). Desgaseificar e filtrar.

Diluyente 1: mistura de álcool metílico e ácido acético glacial (75:25).

Diluyente 2: mistura de água e acetonitrila (90:10).

Solução amostra: pesar e triturar quantidade não inferior a 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL de *Diluyente 1* e deixar o balão em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com o *Diluyente 1* e filtrar essa solução em filtro 0,45 µm. Transferir 2 mL da solução filtrada para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o *Diluyente 2* e agitar.

Solução padrão: transferir cerca de 25 mg de ofloxacino SQR para balão volumétrico de 25 mL e dissolver em *Diluyente 1* (1 mg/mL). Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente 2* (20 µg/mL).

Injetar replicatas de 20 µL de *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,25 g de ofloxacino, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 250 mL com auxílio de 100 mL de tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*). Agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente e filtrar. Diluir para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) e agitar. Diluir para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a quantidade em mg de ofloxacino nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

OFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e solução (1 em 30) de hidróxido de amônio (150:75:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): diluir quantidade, medida com exatidão, da solução oftálmica em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1), de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade de ofloxacino SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1), de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 6,0 a 6,8.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir:

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à 35 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de laurilsulfato de sódio a 0,24% (p/v), acetonitrila e ácido acético glacial (580:400:20). Desgaseificar e filtrar.

Solução amostra: transferir quantidade da solução oftálmica equivalente a 3 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 50 mL, diluir com ácido clorídrico 0,05 M e agitar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de ofloxacino SQR e diluir com ácido clorídrico 0,05 M, de modo a obter solução a 60 µg/mL.

Solução de resolução: preparar solução contendo cerca de 0,1 mg/mL de ofloxacino SQR e cerca de 2,4 mg/mL em acetonitrila.

Injetar replicatas de 20 µL de *Solução de resolução*. A resolução entre propilparabeno e ofloxacino é, no mínimo, 2,0. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino é, no máximo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatograma e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ na solução oftálmica, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

Solução amostra: diluir a solução oftálmica até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) e agitar. Diluir para obter as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a quantidade de ofloxacino na solução oftálmica, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÓLEO DE AMENDOIM

Arachidis oleum

óleo de amendoim; 09887
[8002-03-7]

Óleo fixo refinado obtido das sementes de uma ou mais variedades cultivadas de *Arachis hypogaea* L. – LEGUMINOSAE.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Óleo quase incolor ou levemente amarelado, viscoso, inodoro ou com leve odor agradável.

Solubilidade. Insolúvel em água, solúvel em óleos minerais, pouco solúvel em álcool etílico, miscível com éter etílico, éter de petróleo, clorofórmio e dissulfeto de carbono.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,912 a 0,920.

Índice de refração (5.2.6): 1,462 a 1,464. Determinar a 40 °C.

Temperatura de solidificação (5.2.29.3): 26 °C a 33 °C. Determinar na mistura seca de ácidos graxos.

IDENTIFICAÇÃO

Saponificar 5 g da amostra com 2,5 mL de hidróxido de sódio 7,5 M e 12,5 mL de álcool etílico, por aquecimento, até ebulição. Evaporar o álcool etílico, dissolver o sabão em 50 mL de água quente e adicionar ácido clorídrico até que os ácidos graxos livres se separem como uma camada oleosa. Resfriar a mistura, remover os ácidos graxos separados e dissolvê-los em 75 mL de éter etílico. À solução de éter, adicionar solução aquecida de acetato de chumbo a 10% (p/v) em álcool etílico. Deixar em repouso por 18 horas. Filtrar o líquido sobrenadante e transferir o precipitado para o filtro com auxílio de éter etílico. Colocar o precipitado em mistura de 40 mL de ácido clorídrico 3 M e 20 mL de água. Aquecer até que a camada oleosa se torne completamente clara. Resfriar, decantar a solução aquosa e ferver os ácidos graxos com água acidificada com ácido clorídrico, até que o chumbo seja eliminado. [Os ácidos graxos estão livres do chumbo quando 100 mg, dissolvidos em 10 mL de álcool etílico, não escurecem pela adição de duas gotas de sulfato de sódio a 10% (p/v)]. Deixar os ácidos graxos solidificarem e pressioná-los entre papéis de filtro em uma superfície fria, para secarem. Dissolver os ácidos graxos sólidos em 25 mL de álcool etílico a 90% (v/v), aquecer moderadamente, resfriar a 15 °C e manter nesta temperatura até que os ácidos graxos se cristalizem. Filtrar os ácidos graxos obtidos. Recristalizá-los com álcool etílico a 90% (v/v) a quente e secar em dessecador, sob pressão reduzida, por quatro horas. O ácido aracídico, assim obtido, se funde (5.2.2) à temperatura entre 73 °C e 76 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). No máximo, 2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M SV são necessários para neutralizar os ácidos graxos livres presentes em 10 g da amostra.

Índice de iodo (5.2.29.10). 84 a 100.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 185 a 195.

Matéria insaponificável (5.2.29.14). No máximo, 1,5%.

Óleo de algodão. Em tubo de ensaio, agitar 5 mL da amostra com 5 mL de mistura de álcool *n*-amílico e enxofre a 1% (p/v) em dissulfeto de carbono (1:1). Aquecer, cuidadosamente, até evaporação do dissulfeto de carbono. Submergir o tubo até um terço de sua profundidade em solução saturada de cloreto de sódio fervente. Não se desenvolve coloração avermelhada por 15 minutos.

Óleo de gergelim. Agitar a amostra com igual volume de uma mistura de álcool etílico a 90% (v/v) e hidróxido de amônio (9:1). Aquecer em banho-maria até eliminação do álcool etílico e da amônia. Misturar 2 mL do resíduo com 1 mL de sacarose a 1% (p/v) em ácido clorídrico e deixar em repouso por cinco minutos. A camada ácida não deve se colorir de rosa ou, se a cor rosa aparecer, deve ser, no máximo, igual à obtida pela repetição do ensaio com sacarose.

Outros óleos vegetais. Num frasco com condensador de refluxo, saponificar 1 mL da amostra com 5 mL de hidróxido de potássio etanólico 2 *M*, por cinco minutos. Adicionar 1,5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de álcool etílico a 70% (v/v). Aquecer até que a solução se torne límpida. Resfriar lentamente e medir a temperatura do líquido. Ocorre turvação em temperatura não inferior a 39 °C.

Ranço. Misturar 1 mL da amostra a 10% (v/v) em éter etílico com 1 mL de ácido clorídrico e adicionar 1 mL de floroglucinol a 0,1% (p/v) em éter etílico. Nenhuma cor vermelha ou rosa se desenvolve.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitar exposição ao calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

ÓLEO DE GERGELIM

Sesami oleum

óleo de gergelim; 09888
Óleos glicerídicos e graxos de sésamo
[8008-74-0]

É o óleo fixo refinado obtido da semente de uma ou mais variedades cultivadas de *Sesamum indicum* L. – PEDALIACEAE.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Óleo amarelo-pálido, quase inodoro, de sabor suave. Composto, principalmente, pelos ácidos linoleico e oleico.

Solubilidade. Insolúvel em água, solúvel em clorofórmio, em éter etílico e em éter de petróleo, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,916 a 0,921.

Temperatura de solidificação (5.2.29.3): 20 °C e 25 °C. Utilizar a mistura seca de ácidos graxos.

IDENTIFICAÇÃO

Agitar 1 mL da amostra e 10 mL de sacarose a 1% (p/v) em ácido clorídrico por 30 segundos. A camada ácida torna-se rosa e passa a vermelha em repouso (distinção da maioria dos outros óleos fixos).

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). No máximo, 2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M SV são necessários para neutralizar os ácidos graxos livres presentes em 10 g da amostra.

Índice de iodo (5.2.29.10). 103 a 116.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 188 a 195.

Matéria insaponificável (5.2.29.14). No máximo, 1,5%.

Composição de triglicerídeos. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de índice de refração; duas colunas em série de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotadas com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantidas a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e cloreto de metileno (60:40).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 0,2 g da amostra, para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Os ácidos graxos presentes na amostra são: ácido

linoleico (L), ácido oleico (O), ácido palmítico (P) e ácido esteárico (E). Os triglicerídeos presentes na amostra são: trilinoleína (LLL), 1,2-dilinoeóila-3-oleóila-rac-glicerol (OLL), 1,2-dilinoeóila-3-palmitoílarac-glicerol (PLL), 1,2-dioleóila-3-linoeóila-rac-glicerol (OOL), 1-palmitoíla-2-oleóila-3-linoeóila-rac-glicerol (POL), trioleína (OOO), 1-linoeóila-2-oleóila-3-estearoíla-rac-glicerol (EOL) e 1,2-dioleóila-3-palmitoílarac-glicerol (POO).

Solução de resolução: transferir 30 mg de OLL e 30 mg de PLL, pesados com exatidão, para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,93 para OLL e 1,0 para PLL. A resolução entre os picos de PLL e OLL é, no mínimo, 1,8. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos de triglicerídeos. Calcular a porcentagem de cada triglicerídeo na amostra de óleo de gergelim, em relação à soma dos picos observados. Não considerar os picos relativos aos solventes. A tabela a seguir indica os tempos de retenção relativos e a composição percentual dos triglicerídeos.

<i>Triglicerídeo</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Composição (%)</i>
LLL	0,55	7,0 a 19,0
OLL	0,65	13,0 a 30,0
PLL	0,69	5,0 a 9,0
OOL	0,77	14,0 a 25,0
POL	0,82	8,0 a 16,0
OOO	0,93	5,0 a 14,0
EOL	0,97	2,0 a 8,0
POO	1,0	2,0 a 8,0

Óleo de algodão. Em tubo de ensaio, agitar 5 mL da amostra e 5 mL de mistura de álcool *n*-amílico e enxofre a 1% (p/v) em dissulfeto de carbono (1:1). Aquecer, cuidadosamente, até evaporação do dissulfeto de carbono. Submergir o tubo até um terço de sua profundidade em solução saturada de cloreto de sódio em ebulição. Não se desenvolve coloração avermelhada por 15 minutos.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

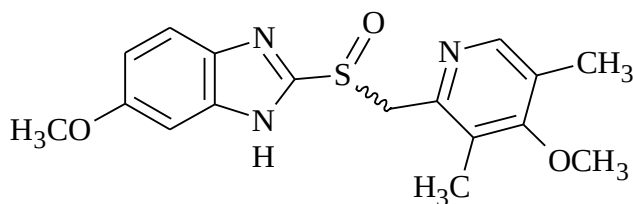
Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitando exposição ao calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Excipiente farmacotécnico.

OMEPAZOL**Omeprazolum**C₁₇H₁₉N₃O₃S; 345,42

omeprazol; 06602

6-Metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol
[73590-58-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₇H₁₉N₃O₃S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico e em álcool metílico. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de omeprazol SQR. Se houver diferenças entre os espectros, dissolver amostra e omeprazol SQR, separadamente, em álcool metílico e evaporar até *secura*. Obter novos espectros com os resíduos.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,002% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximos de absorção em 276 nm e 305 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 305 nm e 276 nm está compreendida entre 1,6 e 1,8.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas 1*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 2% (p/v) em cloreto de metileno é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Absorção de luz. A absorvância da solução a 2% (p/v) em cloreto de metileno, medida em 440 nm, é, no máximo, 0,10.

Substâncias relacionadas 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando-se sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool isopropílico, cloreto de

metileno e cloreto de metileno saturado com amônia (1:2:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): dissolver 100 mg da amostra em 2 mL da mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:1).

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool metílico.

Solução (3): dissolver 10 mg de omeprazol SQR em 2 mL de álcool metílico.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com a mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:1). Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,1%).

Substâncias relacionadas 2. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir:

Solução (1): dissolver 16 mg da amostra na *Fase móvel* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar 40 µL da *Solução (1)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. Medir as áreas sob todos os picos obtidos. A área sob qualquer pico secundário, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 0,3% da área total sob os picos obtidos com a *Solução (1)*. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 1,0% da área total sob os picos obtidos com a *Solução (1)*. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando hélio, como gás de arraste; coluna capilar de sílica fundida, de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com policianopropilfenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 1,8 µm; temperatura da coluna a 40 °C por 20 minutos, rapidamente elevada a 240 °C e mantida por 20 minutos; temperatura do injetor a 140 °C e temperatura do detector a 260 °C.

Solução amostra: transferir 100 mg da amostra para um frasco de 10 mL, adicionar 5 mL de dimetilacetamida e 1 g de sulfato de sódio anidro, tampar e aquecer a 80 °C por uma hora.

Solução padrão: preparar a solução, em dimetilacetamida, contendo 12,0 µg/mL de cloreto de metileno, 1,2 µg/mL de clorofórmio, 7,6 µg/mL de dioxano e 1,6 µg/mL de tricloroetileno. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 1 g de sulfato de sódio anidro, tampar e aquecer a 80 °C por uma hora.

Injetar replicatas da *Solução padrão* por meio de “headspace” apropriado. A resolução entre quaisquer dos componentes é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 15,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, por meio de “headspace” apropriado, a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos ao cloreto de metileno, clorofórmio, dioxano e tricloroetileno obtidos para a *Solução*

amostra não devem ser superiores às áreas sob os picos relativos ao cloreto de metileno, clorofórmio, dioxano e tricloroetileno obtidos para a *Solução padrão*, correspondendo a, no máximo, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm e 80 ppm, respectivamente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,5%.

Perda por dessecação (5.2.9.1)(5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 1,1 g da amostra e dissolver em 50 mL da mistura de água e álcool etílico (1:4). Titular com hidróxido de sódio 0,5 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 172,710 mg de $C_{17}H_{19}N_3O_3S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 7,6: dissolver 0,725 g de fosfato de sódio monobásico e 4,472 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 300 mL de água, diluir para 1000 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 250 mL da solução resultante para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar cerca de 980 mL de água, ajustar o pH para 7,6 com ácido fosfórico e completar o volume com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 7,6* e acetonitrila (3:1).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1) e diluir com o mesmo solvente para obter solução a 200 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de omeprazol SQR em mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1) e diluir com o mesmo solvente para obter solução a 200 µg/mL.

Solução padrão diluída: transferir 5 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com a mesma mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1), obtendo solução a 100 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão diluída*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 3000 pratos teóricos. O fator de capacidade é, no mínimo, 6,0. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₇H₁₉N₃O₃S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz e da umidade, entre 2 °C e 8 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretor.

ÓXIDO DE MAGNÉSIO

Magnesi oxidum

MgO; 40,30
óxido de magnésio; 06728
Óxido de magnésio
[1309-48-4]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 100,5% de MgO, em relação à substância incinerada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amorfo, fino e branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água. Solúvel em ácidos diluídos, produzindo ligeira efervescência.

IDENTIFICAÇÃO

Dissolver cerca de 15 mg da amostra em 2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e neutralizar com hidróxido de sódio a 8,5% (p/v). A solução satisfaz à reação do íon magnésio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em mistura de 70 mL de ácido acético SR e 30 mL de água. Aquecer à ebulição durante dois minutos, resfriar e completar o volume para 100 mL com ácido acético 0,045 M. Filtrar, se necessário, em filtro de porcelana ou sílica, previamente calcinado e tarado, cuja porosidade possibilite obter um filtrado límpido. Guardar o resíduo eventualmente presente. A solução de referência é uma mistura (1:1) da solução descrita a seguir e ácido clorídrico a 1% (p/v): misturar 3 mL da *Solução base de cloreto de cobalto II*, 3 mL da *Solução base de cloreto férrico*, 2,4 mL da *Solução base de sulfato cúprico*, preparadas conforme descrito em *Cor de líquidos* (5.2.12), e 1,6 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v). 10 mL da solução da amostra não é mais corada que 10 mL da solução de referência.

Limite de substâncias insolúveis no ácido acético. Lavar, secar e calcinar a 600 °C o resíduo eventualmente recolhido no decorrer da preparação da solução da amostra em *Aspecto da preparação*. A massa do resíduo é, no máximo, 5 mg, o que representa, no máximo, 0,1%.

Limite de substâncias solúveis e álcalis livres. A 2 g da amostra adicionar 100 mL de água e aquecer à ebulição durante cinco minutos. Filtrar a quente por um filtro de vidro poroso. A 50 mL do filtrado, adicionar duas gotas de vermelho de metila SI e titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV. No máximo, 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV são consumidos. Evaporar à secura 25 mL do filtrado e secar entre 100 °C e 105 °C. A massa do resíduo não é superior a 10 mg. No máximo, 2,0%.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 15 mL da solução amostra obtida em *Aspecto da preparação*. Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0004% (4 ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Diluir 1,3 mL da solução amostra obtida em *Aspecto da preparação* para 150 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio* utilizando 15 mL dessa solução. No máximo, 1,5%.

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 40 mg da amostra em 5 mL de ácido nítrico 2 M, aquecer à ebulição por um minuto e diluir para 50 mL com água. Diluir 25 mL da solução obtida para 45 mL com água, adicionar 2 mL de ácido clorídrico e prosseguir conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (10 ppm Fe)*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em 35 mL de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até secura. Próximo ao final da evaporação, agitar frequentemente para desintegrar o resíduo, de modo a obter um pó seco. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e evaporar até secura. Dissolver novamente o resíduo em 20 mL de água, filtrar, se necessário, e diluir com água para 40 mL. Diluir 20 mL da solução obtida para 25 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Pesar 2 g da amostra e adicionar 30 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, adicionar 1 mL de cloreto de bário SR, completar o volume para 50 mL com água e aquecer em banho-maria durante 10 minutos. Qualquer opalescência obtida não é mais intensa que aquela apresentada por 0,2 mg de íon sulfato, em igual volume de líquido, contendo as mesmas quantidades dos reagentes. No máximo, 0,01% (100 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar em mufla a $900\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, até peso constante. No máximo, 10,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas para magnésio (5.3.3.4)*. Incinerar a amostra a $800\text{ }^{\circ}\text{C}$ por uma hora. Pesar, com exatidão, cerca de 0,32 g do resíduo, dissolver em 7 mL de ácido clorídrico 3 M e diluir para 100 mL com água. Titular 20 mL da solução obtida utilizando edetato dissódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 4,030 mg de MgO.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Deve informar se é o óxido de magnésio leve ou pesado.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico, antiácido, laxante hiperosmótico salino.

ÓXIDO DE ZINCO

Zinci oxidum

ZnO; 81,38
óxido de zinco; 06730
Óxido de zinco
[1314-13-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de ZnO, em relação à substância incinerada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, amorfo, branco ou levemente amarelado.

Solubilidade. Insolúvel em água e em álcool etílico (a 96%). Solúvel em ácidos minerais diluídos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Adquire coloração amarela quando submetido a forte aquecimento, que desaparece após o resfriamento.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 1,5 mL de ácido clorídrico SR e diluir para 5 mL com água. A solução satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico SR. Não se observa efervescência durante a dissolução. A preparação obtida é incolor (5.2.12) e não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25).

Alcalinidade. Agitar 1 g da amostra com 10 mL de água fervente. Adicionar duas gotas de fenolftaleína SI e filtrar. Se o filtrado for vermelho, é necessário, no máximo, 0,3 mL de ácido clorídrico 0,1 M para promover a viragem do indicador.

Limite de cádmio. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13.1). Preparar as *Soluções padrão* e *amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: dissolver 2 g da amostra em 14 mL de mistura de água e ácido nítrico isento de cádmio e chumbo (1:1). Ferver por um minuto, resfriar e diluir para 100 mL com água.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão utilizando solução padrão de cádmio (0,1% Cd) e diluindo com ácido nítrico a 3,5% (v/v) isento de cádmio e chumbo.

Procedimento: Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 228,8 nm, utilizando lâmpada de catodo oco de cádmio, como fonte de radiação e chama de acetileno. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Chumbo. Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 5 mL de ácido acético glacial em banho-maria até total dissolução. Adicionar cinco gotas de cromato de potássio SR. A solução obtida não produz nenhuma turvação ou precipitado.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 0,6 g da amostra. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Dissolver 0,5 g da amostra em 1 mL de ácido clorídrico SR e diluir para 10 mL com água. Prosseguir conforme descrito no *Método I*. Utilizar *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g de amostra. Incinerar em mufla a $850\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, até peso constante. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,8 g da amostra previamente calcinada a $850\text{ }^{\circ}\text{C}$ por uma hora, em 2 mL de água e 3 mL de ácido clorídrico, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Pipetar 10 mL dessa solução, adicionar 80 mL de água e em seguida adicionar uma solução de hidróxido de sódio (1 em 50) até aparecer partículas sólidas em suspensão. Adicionar 5 mL de tampão cloreto de amônia pH 10,7, duas gotas de negro de eriocromo T SI e titular com edetato dissódico 0,05 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 4,069 mg de ZnO.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

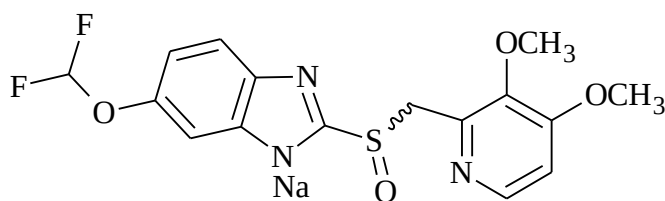
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Protetores dermatológicos.

PANTOPRAZOL SÓDICO*Pantoprazoli natricum*C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S; 405,35

pantoprazol sódico; 06819

Sal de sódio do 6-(difluormetoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol (1:1)
[138786-67-1]C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S.1,5H₂O; 432,37

pantoprazol sódico sesqui-hidratado; 09514

Sal de sódio do 6-(difluormetoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol hidratado (2:2:3)
[164579-32-2]Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₆H₁₄F₂N₃NaO₄S, em relação à substância anidra.**DESCRIÇÃO****Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, higroscópico.**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool metílico e em álcool etílico.**Constantes físico-químicas.****Faixa de fusão (5.2.2):** 139 °C a 160 °C, com decomposição.**Rotação óptica específica (5.2.8):** -1,0 a +1,0, em relação à substância anidra. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).**IDENTIFICAÇÃO****A.** No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pantoprazol sódico SQR, preparado de maneira idêntica.**B.** No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 210 nm a 360 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool metílico, há máximo em 289 nm.**C.** Solubilizar 20 mg da amostra em 1 mL de água. A solução satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).**ENSAIOS DE PUREZA**

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e levemente amarelada (5.2.12).

pH (5.2.19). 9,0 a 11,5. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

Absorção de luz. A absorvância máxima da solução aquosa a 2% (p/v), medida a 440 nm, é de 0,025 e a transmitância mínima, medida em 650 nm, é de 97%. A absorvância máxima da solução aquosa a 10% (p/v), medida a 440 nm, é de 0,1 e a transmitância mínima, medida em 650 nm, é de 95%.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g de amostra dessecada em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Entre 4,5% e 8,0%.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,35 g da amostra em 50 mL de álcool etílico. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizar azul de bromofenol SI como indicador, com viragem para a cor verde. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 40,535 mg de $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (75:25).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir em tampão fosfato-laurilsulfato de sódio pH 6,8 até concentração de 0,1 mg/mL. Diluir a solução obtida, em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de pantoprazol sódico SQR em hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir em tampão fosfato-laurilsulfato de sódio pH 6,8 até concentração de 0,1 mg/mL. Diluir a solução obtida em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular o teor de $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e sob refrigeração.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretor

PANTOPRAZOL SÓDICO CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$. As cápsulas devem ser gastrorresistentes.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir o conteúdo de cada cápsula, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos e sob agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir em tampão fosfato pH 6,8, de modo a obter solução a 80 µg/mL. Diluir em mistura de acetonitrila e água (50:50), até obter solução a 8,0 µg/mL. Preparar a *Solução padrão* conforme descrito em *Doseamento*, de modo a obter solução a 8,0 µg/mL de pantoprazol. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Estágio ácido:

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: decorrido o tempo de 60 minutos, elevar as cestas e retirar, de cada cuba, 25 mL do meio de dissolução. Filtrar e diluir, se necessário, com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração teórica de 8,0 µg/mL, supondo dissolução de 10% de pantoprazol. Preparar *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução padrão: dissolver em água quantidade, pesada com exatidão, de pantoprazol sódico SQR, de modo a obter solução a 80 mg/mL de pantoprazol base. Diluir com tampão fosfato pH 6,80 até concentração de 0,8 mg/mL. Em seguida, diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 8,0 µg/mL.

Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de pantoprazol dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Estágio tampão:

Meio de dissolução: adicionar 425 mL de tampão fosfato pH 11,0 aos 475 mL de ácido clorídrico 0,1 M remanescentes nas cubas. Se necessário, ajustar o pH para 6,80 com ácido fosfórico 20% (v/v) ou hidróxido de sódio 40% (p/v).

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: utilizar as mesmas cápsulas submetidas ao *Estágio ácido*. Decorrido o tempo de 60 minutos, elevar as cestas e retirar alíquota do meio de dissolução. Filtrar, se necessário. Diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 8,8 µg/mL. Preparar a *Solução padrão* descrita a seguir.

Solução padrão: solução de pantoprazol a 8,0 µg/mL.

Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de pantoprazol dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de C₁₆H₁₅F₂N₃O₄S se dissolvem em 60 minutos no *Estágio tampão*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Pantoprazol sódico*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* conforme descrito a seguir.

Solução amostra: Pesar, no mínimo, 10 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de pantoprazol base para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar cerca de 25 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, submeter a banho de ultrassom durante cinco minutos e agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar em papel de filtro adequado. Diluir o filtrado com o tampão fosfato pH 6,80 até concentração de 0,1 mg/mL. Em seguida, diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de pantoprazol sódico SQR e hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 1,0 mg/mL de pantoprazol base. Diluir com o tampão fosfato pH 6,80 até concentração de 0,1 mg/mL. Em seguida, diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₆H₁₅F₂N₃O₄S nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PANTOPRAZOL SÓDICO GRÂNULOS GASTRORRESISTENTES

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: mistura de 475 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 425 mL de tampão fosfato pH 11,0, com pH ajustado para 6,8 com ácido fosfórico 20% (v/v) ou hidróxido de sódio 40% (p/v).

Aparelhagem: cestas, 100 rpm. **Nota**: deve-se garantir que as cestas possuam abertura de malha inferior ao tamanho dos grânulos.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: realizar o teste com massa de grânulos equivalente a 40 mg de pantoprazol em cada cesta. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com mistura de acetonitrila e água (50:50), até concentração próxima de 8,8 µg/mL. Preparar a *Solução padrão* conforme descrito em *Doseamento*, de modo a obter solução a 8,0 µg/mL de pantoprazol base. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. No máximo, 6,0%.

GASTRORRESISTÊNCIA

Utilizar aparelho para *Teste de dissolução (5.1.5)*.

Meio: ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm. **Nota**: deve-se garantir que as cestas possuam abertura de malha inferior ao tamanho dos grânulos.

Tempo: 120 minutos.

Procedimento: realizar teste com massa de grânulos equivalente a 20 mg de pantoprazol em cada cesta. Decorrido o tempo de duas horas, elevar a plataforma. Remover as cestas, transferir os grânulos de cada cesta para balões volumétricos de 25 mL, quantitativamente, por solubilização com 13 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Submeter a banho de ultrassom durante cinco minutos e agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Filtrar em papel de filtro adequado. Diluir o filtrado em tampão fosfato pH 6,8 até concentração de 80 µg/mL. Diluir a solução obtida em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 8,0 µg/mL. Preparar a *Solução padrão* conforme descrito em *Doseamento*, de modo a obter solução a 8,0 µg/mL de pantoprazol base. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ dissolvida em hidróxido de sódio 0,1 M a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: após resistirem por duas horas em ácido clorídrico 0,1 M, os valores individuais das quantidades dissolvidas em hidróxido de sódio 0,1 M são, no mínimo, 80% e o valor médio é, no mínimo, 85% da quantidade declarada de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Pantoprazol sódico*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* conforme descrito a seguir.

Solução amostra: pulverizar quantidade suficiente da amostra. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 25 mg de pantoprazol base para balão volumétrico de 25 mL. Adicionar cerca de 13 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, submeter a banho de ultrassom durante cinco minutos e agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar em papel de filtro adequado. Diluir o filtrado com o tampão fosfato pH 6,8 até concentração de 0,1 mg/mL. Em seguida, diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de pantoprazol sódico SQR e hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 1,0 mg/mL de pantoprazol base. Diluir com o tampão fosfato pH 6,80 até concentração de 0,1 mg/mL. Em seguida, diluir com mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ nos grânulos gastrorresistentes a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

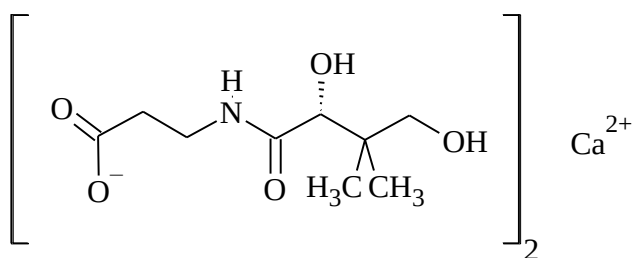
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PANTOTENATO DE CÁLCIO

Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$; 476,54

pantotenato de cálcio; 00317

Sal de cálcio da *N*-[(2*R*)-2,4-di-hidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutil]- β -alanina (1:2)

[137-08-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, levemente higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +25,0 a +27,5, em relação à substância dessecada.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pantotenato de cálcio SQR, preparado de maneira idêntica.

B.

A mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução* (2), obtida em *Limite de ácido 3-aminopropiônico*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução* (3).

C. Dissolver 2,5 g da amostra em 50 mL de água. Transferir 1 mL dessa solução para tubo de ensaio e adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR e 0,1 mL de sulfato cúprico SR. Haverá formação de coloração azul.

D. Satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em água é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 6,8 a 8,0. Determinar em solução a 5% (p/v).

Limite de ácido 3-aminopropiônico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e álcool etílico (20:30:50), 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 água e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* a 10 mL com água.

Solução (3): dissolver 20 mg de pantotenato de cálcio SQR em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 10 mg de ácido 3-aminopropiônico SQR em água e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar a placa com ninidrina SR. Aquecer a 110 °C por 10 minutos. A mancha correspondente ao ácido 3-aminopropiônico no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (4)*. No máximo, 0,5%.

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)* Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante cinco minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida à esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1,0 mL/minuto.

Solução amostra: dissolver em 50 mL de água, isenta de compostos orgânicos, cerca de 1 g de amostra, pesada com exatidão.

Solução padrão: preparar uma solução em água isenta de compostos orgânicos, contendo, em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg benzeno, 2 µg de dioxano e 2 µg de tricloroetileno.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da *Solução amostra*. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limites: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm..

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,8 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. Dissolver 1,0 g de amostra em 10 mL de água e utilizar 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por três horas. No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 180 mg da amostra em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,827 mg de $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

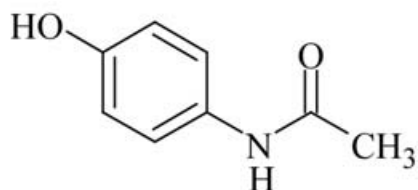
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

PARACETAMOL*Paracetamolum*

C₈H₉NO₂; 151,17
paracetamol; 06827
N-(4-Hidroxifenil)acetamida
[103-90-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₈H₉NO₂, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em álcool etílico. Solúvel em hidróxido de sódio *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 168 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de paracetamol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,0005% (p/v) em mistura de ácido clorídrico 0,1 *M* e álcool metílico (1:100), há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paracetamol SQR.

C. A 10 mL de uma solução a 1% (p/v) da amostra, adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração azul-violácea.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,3 a 6,5. Determinar na solução saturada.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 245 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 de 35 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de fosfato de sódio dibásico a 1,79% (p/v), solução de fosfato de sódio monobásico a 0,78% (p/v) e álcool metílico contendo 0,46% (p/v) de hidróxido de tetrabutilamônio a 40% (p/v) (375:375:250).

Solução (1): dissolver 0,2 g da amostra em 2,5 mL de álcool metílico contendo 4,6 g/L de uma solução de hidróxido de tetrabutilamônio 40% (p/v) e diluir para 10 mL com mistura de fosfato de sódio dibásico 1,79% (p/v) e fosfato de sódio monobásico 0,78% (p/v) (1:1).

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com a *Fase móvel*. Diluir 5 mL desta solução para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com a *Fase móvel*.

Solução (4): dissolver 5 mg de 4-aminofenol, 5 mg de paracetamol SQR e 5 mg de cloroacetanilida em álcool metílico, e diluir para 20 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL para 250 mL com *Fase móvel*.

Solução (5): dissolver 20 mg de 4-nitrofenol em álcool metílico e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL para 20 mL com *Fase móvel*.

Os tempos de retenção relativos em relação ao paracetamol (tempo de retenção = cerca de quatro minutos) são cerca de 0,8 para o 4-aminofenol, 3,0 para o 4-nitrofenol e 7,0 para a cloroacetanilida. A resolução entre o paracetamol e o 4-aminofenol é, no mínimo, 4,0. A relação sinal-ruído é de, no mínimo, 50 para a cloroacetanilida.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, recentemente preparadas, e registrar os cromatogramas por, no mínimo, seis vezes o tempo de retenção do pico do paracetamol e medir as áreas sob os picos. A área da cloroacetanilida, obtida com a *Solução (1)*, não é maior que a 0,2 vezes a área sob o pico obtido com a *Solução (4)* (0,001%). A área sob o pico de 4-aminofenol, obtida com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (4)* (0,005%). A área sob o pico de 4-nitrofenol, obtida com a *Solução (1)*, não é maior que a metade da área sob o pico obtido com a *Solução (5)* (0,05%). A soma das áreas sob todos os picos, obtidos com a *Solução (1)*, exceto a sob o pico de paracetamol, não é maior que a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (0,1%). Para o cálculo das impurezas totais não considerar picos com área inferior à área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,01%).

Substâncias facilmente carbonizáveis. Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido sulfúrico. A coloração da solução obtida não é mais intensa que a da *Solução padrão de cor SC A (5.2.12)*.

Sulfetos. Pesar cerca de 2,5 g da amostra em béquer de 50 mL. Adicionar 5 mL de álcool etílico 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.

Cloretos (5.3.2.1). Agitar 1 g da amostra com 25 mL de água, filtrar e adicionar 1 mL de ácido nítrico 2 *M*. No máximo, 0,014% (140 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Agitar 1 g da amostra com 25 mL de água, filtrar quantitativamente para tubo de Nessler. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1 g da amostra em mistura de acetona e água (85:15) e diluir para 20 mL com a mesma mistura de solventes. Transferir a solução obtida para tubo de Nessler e proceder conforme descrito no *Método II*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,15 g de amostra, dissolver em 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, adicionar 100 mL de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e adicionar água suficiente para 200 mL. Homogeneizar e filtrar. Diluir 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar a solução padrão na mesma concentração, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_8H_9NO_2$ na amostra 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 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. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles obtidos no espectro de paracetamol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Aquecer até ebulição 0,1 g do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com 1 mL de ácido clorídrico por três minutos, adicionar 10 mL de água e resfriar. Nenhum precipitado é produzido. Adicionar 0,05 mL de dicromato de potássio 0,0167 M. Desenvolve-se coloração violeta, que não muda para vermelha.

C. A temperatura de fusão (5.2.2) do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* é de, aproximadamente, 169 °C.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 5,8, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 243 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_9NO_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de paracetamol SQR a 0,00075% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_9NO_2$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte e mistura de clorofórmio, acetona e 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 1000 rotações por minuto, durante 15 minutos ou até obter sobrenadante límpido. Utilizar o sobrenadante.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool etílico.

Solução (3): preparar solução a 0,005% (p/v) de *p*-cloroacetanilida em álcool etílico.

Solução (4): dissolver 0,25 g de *p*-cloroacetanilida e 0,1 g de paracetamol em álcool etílico e completar o volume para 100 mL.

Desenvolver o cromatograma em cuba não saturada, até a fase móvel atingir 14 cm da origem. Remover a placa, secar com o auxílio de corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à *p*-cloroacetanilida, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,005%). 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)* (0,25%). 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 tem *R_f* de maior valor.

Limite de 4-Aminofenol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,01 M utilizando como solvente mistura de água, álcool metílico e ácido fórmico (85:15:0,4).

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 15 mL de álcool metílico e agitar. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 0,001% (p/v) de 4-aminofenol em álcool metílico 15% (v/v).

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,1%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 mL de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com água. Homogeneizar, filtrar e diluir 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar solução padrão na mesma concentração, em hidróxido de sódio 0,01 M. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_9NO_2$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{cm}) = 715$, em 257 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 300 mm e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e álcool metílico (75:25).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra na *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 10 minutos e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos. Diluir com o mesmo solvente até a concentração de 10 µg/mL de paracetamol.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de paracetamol SQR na *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 1000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_9NO_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de $C_8H_9NO_2$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C. O teste de identificação C. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e B.

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 249 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno e álcool metílico (4:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): diluir a solução oral em álcool metílico até concentração de 1 mg/mL.

Solução (2): dissolver 10 mg de paracetamol SQR em álcool metílico e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

Teste de gotejamento (5.1.8). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,8 a 6,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de 4-Aminofenol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,01 M, utilizando como solvente mistura de água, álcool metílico e ácido fórmico (85:15:0,4).

Solução (1): preparar solução a 4,8 mg/mL da amostra em *Fase móvel*. Filtrar se necessário.

Solução (2): preparar solução a 24 µg/mL de 4-aminofenol SQR em *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,5%). No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, picos com um longo tempo de retenção podem ocorrer devido à presença de conservantes na formulação.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução oral para balão volumétrico e diluir em álcool metílico de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 1 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 249 nm, utilizando solução metanólica de ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_9NO_2$ na solução oral a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{cm}) = 880$, em 249 nm.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e álcool metílico (75:25).

Solução amostra: transferir volume, medido com exatidão, de solução oral equivalente a 200 mg de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de paracetamol SQR em *Fase móvel*, de modo a obter concentração final de 0,01 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

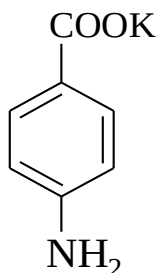
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_9NO_2$ na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PARAMINOBENZOATO DE POTÁSSIO*Kalii 4-aminobenzoas* $C_7H_6KNO_2$; 175,23

paraminobenzoato de potássio; 09818

Sal de potássio do ácido 4-aminobenzoico (1:1)

[138-84-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_7H_6KNO_2$ em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO**Características físicas.** Pó branco, cristalino.**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.**IDENTIFICAÇÃO**

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em hidróxido de sódio 0,001 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paraminobenzoato de potássio SQR.

B. Dissolver cerca de 400 mg da amostra em 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M, filtrar e lavar o precipitado com duas alíquotas de 5 mL de água fria. Lavar com álcool etílico e deixar recristalizar. Dessecar o precipitado obtido a 110 °C por uma hora. O ponto de fusão (5.2.2) do ácido paraminobenzoico assim obtido se situa entre 186,0 °C e 189,5 °C.

C. A solução a 1% (p/v) da amostra satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 8,0 a 9,0. Determinar na solução a 5% (p/v).

Limite de substâncias voláteis diazotadas. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar as soluções conforme descrito a seguir.

Solução (1): transferir 5 g de aminobenzoato de potássio para um frasco volumétrico de 50 mL. Adicionar uma quantidade de hidróxido de sódio M suficiente para dissolver a amostra e tornar o meio alcalino em relação à fenolftaleína. Completar o volume para 50 mL. Destilar em sistema de destilação com arraste de vapor e coletar cerca de 95 mL do destilado em um frasco de 100 mL. Completar com água até o volume e misturar.

Solução (2): dissolver 10 mg de p-toluidina em 5 mL de álcool metílico em balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Procedimento: transferir 20 mL da *Solução (1)* e 20 mL da *Solução (2)*, separadamente, para balões volumétricos de 100 mL. Realizar ensaio em branco, transferindo 20 mL de água para um terceiro balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico *M* a cada um dos balões volumétricos e resfriar em banho de gelo. Adicionar, gota a gota, sob agitação, 2 mL de nitrito de sódio 0,1 *M* SV. Deixar em repouso durante cinco minutos para que a reação de diazotação se complete. Adicionar, rapidamente, 10 mL de solução de guaiacol resfriada, preparada recentemente, pela dissolução de 0,2 g de guaiacol em 100 mL de hidróxido de sódio *M*. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Determinar a absorvância (5.2.14) das soluções em 405 nm, utilizando o ensaio em branco para ajuste do zero. A absorvância da *Solução (1)* não deve ser maior que a apresentada pela *Solução (2)* (0,002%).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,8 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 6 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. Utilizar 1 g da amostra em cadinho de sílica. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar, com exatidão, cerca de 1 g a 2 g de amostra e dessecar em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 500 mg da amostra e transferir para um béquer. Adicionar 25 mL de água e 25 mL de ácido clorídrico 3 *M*. Misturar e resfriar em banho de gelo. Titular com nitrito de sódio 0,1 *M* SV. Determinar o ponto final potenciométricamente, utilizando um eletrodo platina-calomelano. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 *M* SV equivale a 17,523 mg de C₇H₆KNO₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico

PERCLORATO DE POTÁSSIO

Kalii perchloras

KClO₄; 138,55
perclorato de potássio; 09834
Sal de potássio do ácido perclórico (1:1)
[7778-74-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de KClO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco cristalino ou cristais incolores.

| **Solubilidade.** Moderadamente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Preparar solução a 10% (p/v) da amostra em água e adicionar algumas gotas de cloreto de metiltionínio SR. Produz-se precipitado violeta.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água. Adicionar 5 mL de índigo carmim SR e aquecer até ebulição. A cor da solução não desaparece.

C. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

E. Satisfaz às reações do íon clorato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 1% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1,4% (p/v).

Acidez ou alcalinidade. Pesar, com exatidão, cerca de 5 g da amostra e adicionar 90 mL de água. Aquecer até ebulição. Deixar esfriar e filtrar. Diluir o filtrado para 100 mL com água isenta de dióxido de carbono. A 5 mL desta solução, adicionar 5 mL de água e 0,1 mL de fenolftaleína SI. No máximo, 0,25 mL de hidróxido de sódio 0,01 M são necessários para a mudança de cor do indicador. A outros 5 mL dessa solução, adicionar 5 mL de água e 0,1 mL de solução de verde de bromocresol SI. No máximo, 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M são necessários para mudar a cor do indicador.

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante cinco minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida à essa temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

Solução amostra: dissolver em 50 mL de água isenta de compostos orgânicos, com exatidão, cerca de 1 g da amostra.

Solução padrão: preparar uma solução em água isenta de compostos orgânicos, contendo, em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg benzeno, 2 µg de dioxano e 2 µg de tricloroetileno.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da *Solução amostra*. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e da *Solução padrão*. Limites: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm.

Limite de substâncias insolúveis. Dissolver 20 g da amostra em 150 mL de água morna. Filtrar em um filtro de média porosidade, previamente pesado. Lavar com três porções de 50 mL de água morna. Secar o resíduo a 105 °C por três horas. O peso do resíduo não excede 0,005% (50 ppm).

Limite de cálcio. A opalescência desenvolvida na *Preparação amostra* após 15 minutos não é mais intensa do que na *Preparação padrão*, preparada de maneira semelhante. No máximo, 0,01% (100 ppm).

Preparação amostra: pesar, com exatidão, cerca de 5 g da amostra transferir para um béquer e adicionar 90 mL de água. Aquecer até a ebulição. Deixar esfriar, filtrar para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água destilada isenta de dióxido de carbono. Em um tubo de Nessler, misturar 0,2 mL de solução padrão etanólica de cálcio (100 ppm Ca) e 1 mL de oxalato de amônio SR. Depois de um minuto, adicionar 1 mL de ácido acético 2 M e 15 mL da solução contendo a amostra anteriormente preparada.

Preparação padrão: transferir para um tubo de Nessler (capacidade de 50 mL e 22 mm de diâmetro interno) 0,2 mL de solução padrão etanólica de cálcio (100 ppm Ca) e misturar com 1 mL de oxalato de amônio SR. Aguardar um minuto, adicionar 7,5 mL da solução padrão de cálcio (10 ppm Ca), 1 mL de ácido acético diluído e 7,5 mL de água destilada.

Sódio. Preparar uma solução a 10% (p/v) da amostra. Mergulhar uma alça de platina nessa solução e levar à chama. Não aparece coloração amarela pronunciada na chama.

Cloretos (5.3.2.1). Pesar 10 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,003% (30 ppm).

Cloretos e cloratos (5.3.2.1). Pesar, com exatidão, cerca de 3,5 g da amostra, adicionar 30 mL de água, 1 mL de ácido nítrico e 0,1 g de nitrito de sódio. Deixar esfriar e proceder conforme *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,01% (100 ppm) (calculado como cloretos).

Sulfatos (5.3.2.2). Pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra e dissolver em 40 mL de água. Proceder conforme *Ensaio limite para sulfatos*. Utilizar 0,5 mL da solução padrão. No máximo, 0,012% (120 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água, ajustar o pH para a faixa entre 3,0 e 4,0 com ácido acético M ou hidróxido de amônio 6 M. diluir com água e homogeneizar. Proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados, Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em sílica-gel. Dessecar por 12 horas. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em coluna por troca iônica (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por condutividade, coluna cromatográfica de 7,5 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com gel poroso de poliacrilato ou polimetacrilato com grupos de amônia quaternária com cerca de 10 µm; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1,66 g de ácido ftálico em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 4,5 com, aproximadamente, 0,45 g de hidróxido de lítio. Filtrar.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em água para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de perclorato de potássio SQR em água para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de KClO₄ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antitireoidiano.

PERMANGANATO DE POTÁSSIO*Kalii permanganas*

KMnO₄; 158,03
permanganato de potássio; 07000
Sal de potássio do ácido permangânico (1:1)
[7722-64-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de KMnO₄, em relação à substância dessecada.

Nota: *Cuidado! Explosões perigosas podem ocorrer se colocado em contato com substâncias orgânicas ou facilmente oxidáveis, tanto em solução como no estado seco.*

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais violeta escuro, com brilho metálico, inalteráveis ao ar.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água fervente e solúvel em água fria.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 50 mg da amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de álcool etílico e 0,3 mL de hidróxido de sódio SR. Desenvolve-se coloração verde. Aquecer até ebulição. Forma-se um precipitado castanho escuro.

B. Satisfaz às reações do íon permanganato (5.3.1.1).

C. Filtrar a mistura obtida no teste **A.** de *Identificação*. O filtrado satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 0,75 g da amostra em 25 mL de água e adicionar 3 mL de álcool etílico. Aquecer até ebulição durante dois minutos. Esfriar e completar o volume para 30 mL com água. Filtrar. A preparação obtida é incolor (5.2.12).

Limite de substâncias insolúveis em água. Dissolver, sob aquecimento, 0,5 g da amostra em 50 mL de água. Filtrar com filtro de vidro de média porosidade, previamente tarado e lavado com água, até obter um filtrado incolor. Recolher o resíduo e secar em estufa a (102,5 ± 2,5) °C. A massa do resíduo é, no máximo, 5 mg (1,0%).

Cloretos (5.3.2.1). A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, completar o volume para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). A 12 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, completar o volume para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar, sob pressão reduzida, sobre sílica-gel, por 18 horas. No máximo, 0,5%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,125 g da amostra e dissolver em 25 mL de água. Adicionar uma solução previamente preparada de 2 mL de ácido sulfúrico em 5 mL de água, e 50 mL de ácido oxálico 0,05 M SV. Aquecer a solução a cerca de 80 °C. Titular o excesso de ácido oxálico com permanganato de potássio 0,02 M SV até que seja produzida coloração rosa pálida, persistente por 15 segundos. Cada mL de ácido oxálico 0,05 M SV equivale a 3,161 mg de KMnO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

CLASSE TERAPÊUTICA

Antisséptico tópico.

PETROLATO BRANCO

petrolato branco; 09104

Óleo branco da parafina; vaselina branca

[308069-07-0]

Mistura purificada de hidrocarbonetos semissólidos obtidos do petróleo. Pode conter estabilizante adequado.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Massa untuosa, semissólida, branca ou levemente amarelada, praticamente inodora e insípida.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em clorofórmio, em éter etílico, em éter de petróleo, em dissulfeto de carbono e em óleos, praticamente insolúvel em glicerol e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,815 a 0,880. Determinar a 60 °C.

Faixa de fusão (5.2.2): 38 °C a 60 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

Cor de líquidos (5.2.12). Fundir cerca de 10 g da amostra em banho-maria e transferir 5 mL do líquido para um tubo de ensaio de vidro transparente de aproximadamente 16 mm de diâmetro e 150 mm de comprimento. O líquido derretido e quente não deve ser mais escuro do que uma solução preparada pela mistura de 1,6 mL de *Solução base de cloreto férrico* e 3,4 mL de água num tubo semelhante. Realizar a comparação contra um fundo branco, sendo que os tubos devem ser segurados diretamente contra o fundo num ângulo tal qual não haja fluorescência.

Acidez ou alcalinidade. Pesar 35 g da amostra num béquer e adicionar 100 mL de água fervente. Cobrir, colocar numa placa de aquecimento e manter a temperatura de ebulição da água durante cinco 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 até 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 deve se tornar vermelha ou rósea.

Consistência.

Aparelhagem. Determinar a consistência utilizando um penetrômetro, o qual deve possuir um pistão metálico polido, de 150 g, em forma de cone e uma ponta de aço destacável. A ponta do cone deve ter um ângulo de 30° e a extremidade truncada um diâmetro de $(0,381 \pm 0,025)$ mm. O diâmetro da base da ponta deve ser de $(8,38 \pm 0,05)$ mm e o comprimento da ponta deve ser de $(14,94 \pm 0,05)$ mm. A porção restante do cone deve ter um ângulo de 90°, altura de cerca de 28 mm e diâmetro máximo na base de cerca de 65 mm. Os recipientes para o teste devem ser cilindros metálicos de fundo chato, cujo diâmetro deve ser de (100 ± 6) mm e altura de, no mínimo, 65 mm. Eles devem ser fabricados com metal de 1,6 mm e devem apresentar tampas bem vedadas e impermeáveis à água.

Procedimento: aquecer, em forno, quantidade suficiente da amostra a $(82 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ e transferir para os cilindros previamente aquecidos à mesma temperatura, preenchendo até 6 mm da borda. Resfriar a $(25 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ por um período de, no mínimo, 16 horas, protegendo da exposição ao ambiente. Duas horas antes do teste, colocar os cilindros num banho-maria a $(25 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Se a temperatura ambiente estiver abaixo de $23,5^\circ\text{C}$ ou acima de $26,5^\circ\text{C}$, ajustar a temperatura do cone a $(25 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, colocando-o num banho-maria. Sem provocar distúrbios na superfície da amostra, colocar o cilindro na mesa do penetrômetro e abaixar o cone até que a ponta toque a superfície da amostra num ponto de 25 mm a 38 mm abaixo da borda do cilindro. Zerar a escala do aparelho e liberar rapidamente o pistão, então deixá-lo livre por cinco 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 de 3%. A média de todos os testes deve ser, no mínimo, 10 mm e, no máximo, 30 mm, indicando um valor de consistência entre 100 e 300.

Ácidos orgânicos. Pesar 20 g da amostra e adicionar 100 mL de uma mistura de álcool etílico 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 resina. 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.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. Não deve ocorrer liberação de odor irritante durante o aquecimento. No máximo, 0,05%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Excipiente.

PETROLATO LÍQUIDO

Paraffinum liquidum

petrolato líquido; 09388
Óleos da parafina
[8012-95-1]

Mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos do petróleo.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido oleoso, límpido, incolor e não fluorescente à luz do dia.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e miscível com hidrocarbonetos.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 0,827 a 0,890.

Viscosidade (5.2.7): 110 mPa.s a 230 mPa.s.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de petrolato líquido SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Em um tubo de ensaio, ferver cuidadosamente 1 mL da amostra com 1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, com agitação contínua por cerca de 30 segundos. Deixar esfriar a temperatura ambiente, formando duas fases. Adicionar à fase aquosa 0,1 mL de fenoltaleína SI. Produz-se coloração rosa.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar vigorosamente 10 mL de amostra com 20 mL de água fervente por um minuto. Separar a fase aquosa e filtrar. A 10 mL de filtrado, adicionar 0,1 mL de fenoltaleína SI. A solução é incolor. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para mudar a cor do indicador para rosa.

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Usar reagentes para espectrofotometria. Introduzir 25 mL num funil de separação de 125 mL com rolha esmerilhada. Adicionar 25 mL de hexano, previamente agitado duas vezes com 5 mL de dimetilsulfóxido. Misturar e adicionar 5 mL de dimetilsulfóxido. Agitar vigorosamente por um minuto e deixar de repouso para formação de duas fases. Transferir a camada de baixo para um segundo funil de separação e adicionar mais 2 mL de hexano e agitar vigorosamente. Deixar de repouso para formação de duas fases. Separar a camada de baixo e medir a absorvância (5.2.14) entre 260 nm a 420 nm. Preparar branco em paralelo, utilizando a camada de baixo, obtida na agitação vigorosa em funil de separação de 5 mL de dimetilsulfóxido com 25,0 mL de hexano. Preparar uma solução padrão de naftaleno a 7 mg/L em iso-octano e medir a absorvância a 275 nm, utilizando iso-octano como branco. Em nenhum comprimento de onda entre 260 nm e 420 nm a absorvância da solução amostra excede a um terço da absorvância da solução padrão a 275 nm.

Substâncias carbonizáveis. Usar um tubo com rolha esmerilhada de aproximadamente 125 mm de comprimento e 18 mm de diâmetro interno, graduado em 5 mL e 10 mL; lavar com solução de limpeza ácido crômico, lavar com água e secar. Introduzir 5 mL da amostra e 5 mL de ácido sulfúrico isento de nitrogênio. Inserir a rolha e agitar o mais vigorosamente possível na direção longitudinal do tubo por cinco segundos. Após a retirada da tampa, colocar imediatamente o tubo num banho de água, evitando o contato do tubo com o fundo ou lateral do banho, e aquecer. Após dois minutos, quatro minutos, seis minutos e oito minutos, remover o tubo do banho e agitar o mais vigorosamente possível na direção longitudinal do tubo por cinco segundos. No final de 10 minutos de aquecimento, remover o tubo do banho de água e deixar em repouso por 10 minutos. Centrifugar a 2000 g por cinco minutos. Transferir 4 mL da camada superior para um tubo de ensaio limpo. A coloração não é mais intensa (5.2.12) que 4 mL de uma mistura de 0,6 mL de uma solução padrão marrom e 9,4 mL de uma solução de ácido clorídrico a 1% (p/v). A camada inferior não é de coloração mais intensa que uma mistura de 0,5 mL de *Solução base de sulfato cúprico*, 1,5 mL de *Solução base de cloreto cobaltoso*, 3 mL de *Solução base de cloreto férrico* e 2 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

Parafinas sólidas. Secar quantidade suficiente de amostra por aquecimento a 100 °C por duas horas e resfriar num dessecador com ácido sulfúrico. Acondicionar num tubo de vidro com diâmetro interno de 25 mm, fechar o tubo e colocar em banho de água gelada. Após quatro horas, o líquido é suficientemente translúcido, para se ver facilmente uma linha preta, de 0,5 mm de largura, num fundo branco, quando posto verticalmente atrás do tubo.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

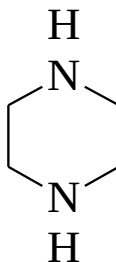
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

PIPERAZINA*Piperazinum*

$C_4H_{10}N_2$; 86,14
piperazina; 07099
Piperazina
[110-85-0]

$C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$; 194,23
piperazina hexaidratada; 09518
Piperazina hexaidratada
[142-63-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_4H_{10}N_2$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Grumos ou flocos brancos ou esbranquiçados.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): entre 109 °C e 113 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver cerca de 0,2 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico diluído e adicionar, com agitação, 1 mL de solução de nitrito de sódio a 50% (p/v). Resfriar em banho de gelo por 15 minutos, agitar, se necessário, para induzir a cristalização. Filtrar o precipitado em funil de fundo poroso, lavar o precipitado com 10 mL de água fria e dessecar a 105 °C: a *N,N'*-dinitrosopiperazina assim obtida se funde (5.2.2) entre 156 °C e 160 °C.

B. Satisfaz às reações do íon citrato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em água e diluir para 50 mL utilizando o mesmo solvente. A preparação obtida não é mais corada (5.2.12) que a solução referência, preparada pela adição de 2 mL de *Solução base de cloreto férrico* em água e diluída para 50 mL com o mesmo solvente, quando comparadas em tubos de Nessler.

Aminas primárias e amônia. Dissolver 0,2 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 1 mL de acetona e 0,5 mL de solução recentemente preparada de nitroprusseto de sódio a 10% (p/v). Misturar e deixar em repouso por 10 minutos. Medir a absorvância (5.2.14) dessa solução a 520 nm e a 600 nm, preparando o branco da mesma maneira que a solução anteriormente descrita, exceto pela amostra. A razão entre a absorvância a 600 nm e a absorvância a 520 nm é, no máximo, 0,5 (equivale a cerca de 0,7% de aminas primárias e amônia).

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 75 mL de ácido acético glacial. Titular potenciométricamente com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizar o sistema eletrodo prata-vidro. Ao aproximar-se do ponto de viragem, aquecer a solução entre 68 °C e 70 °C e em seguida completar a titulação. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 4,307 mg de $C_4H_{10}N_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

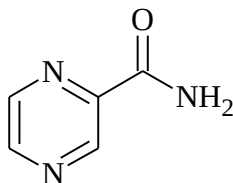
Em recipientes herméticos protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

PIRAZINAMIDA
Pyrazinamidum

C₅H₅N₃O; 123,12
pirazinamida; 07141
2-Pirazinacarboxamida
[98-96-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₅H₅N₃O, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 188 °C a 191 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. Os testes B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirazinamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em água, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de pirazinamida SQR.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de sulfato ferroso acidificado SR. Desenvolve-se coloração alaranjada. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR. A solução torna-se azul-escura.

D. Aquecer à ebulição 20 mg da amostra com 5 mL de hidróxido de sódio 5 M. Desprende-se odor característico de amônia.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 0,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 50 mL no mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 25 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 0,5 mL de fenoftaleína SI e 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A preparação torna-se rósea. Adicionar 1,0 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A preparação torna-se incolor. Adicionar 0,12 mL de vermelho de metila SI. A preparação torna-se vermelha.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água e álcool butílico (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 álcool metílico e cloreto de metileno (1:9) e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9). Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (3): transferir 10 mg de ácido nicotínico SQR para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (1:9), adicionar 1 mL da *Solução (1)* e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%). O teste somente é válido se, no cromatograma obtido com a *Solução (3)*, houver duas manchas principais nitidamente separadas.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra em 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,312 mg de C₅H₅N₃O.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Tuberculostático.

PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_5H_5N_3O$.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B., C. e D. poderão ser omitidos se for realizado o teste A. O teste de identificação B. poderá ser omitido se forem realizados os testes A., C. e D. O teste de identificação C. poderá ser omitido se forem realizados os testes A., B. e D.

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 50 mg de pirazinamida com 50 mL de álcool etílico absoluto. Filtrar e evaporar o filtrado até secar. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 30 minutos. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Pirazinamida*.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** do *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Ferver quantidade do pó equivalente a 20 mg de pirazinamida com 5 mL de hidróxido de sódio 5 M. Desprende-se odor característico de amônia.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 350 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “Deixar em ultrassom por 15 minutos...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 268 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_5N_3O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirazinamida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$, em 268 nm, em água.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_5H_5N_3O$ se dissolve em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Pirazinamida*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida em 50 mL de mistura de álcool metílico e clorofórmio (1:9), agitar por 15 minutos. Filtrar, evaporar o filtrado até secar e dissolver o resíduo com o mesmo solvente, até completar 10 mL.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e clorofórmio (1:9). 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). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa do que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

Água (5.2.20.1). No máximo 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balão volumétrico de 500 mL contendo 350 mL de água. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, em água, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes no comprimento de onda de 268 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_5N_3O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$, em 268 nm, em água.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: transferir 0,6805 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 250 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir a solução obtida para balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 18 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água. Ajustar o pH para $3,0 \pm 0,2$ com ácido fosfórico. Misturar 10 mL de acetonitrila com 1000 mL dessa solução, filtrar e desgaseificar.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de água. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água.

Solução padrão: transferir 50 mg de pirazinamida SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução de resolução: transferir 1 mL de ácido clorídrico para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com a *Solução padrão*. Deixar essa solução em banho de água fervente por cinco minutos, para formação do ácido pirazinoico. Resfriar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna deve ser, no mínimo, 2500 pratos teóricos. O fator de cauda deve ser, no máximo, 1,3. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,45 para o ácido pirazinoico e 1,0 para a pirazinamida. A resolução entre o ácido pirazinoico e a pirazinamida deve ser, no mínimo, 6,0.

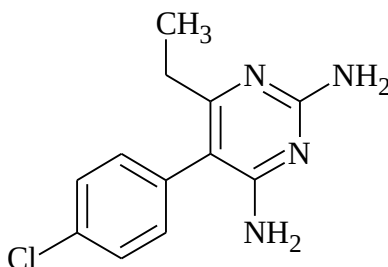
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₅H₅N₃O nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PIRIMETAMINA*Pyrimethaminum* $C_{12}H_{13}ClN_4$; 248,71

pirimetamina; 07170

5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinodiamina

[58-14-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{13}ClN_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino quase branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 239 °C a 243 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirimetamina SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, preparada com aquecimento, se necessário, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de pirimetamina SQR.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

D. Transferir para cadinho cerca de 1 g de amostra e 5 g de carbonato de sódio anidro. Misturar e aquecer até a ignição. Resfriar, adicionar 5 mL de água quente, deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos, filtrar e neutralizar o filtrado com ácido nítrico. A solução resultante satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de água, agitar por dois minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. A 10 mL

da solução, adicionar 0,5 mL de fenolftaleína SI. No máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para promover a viragem do indicador. Adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI e 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha ou alaranjada.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool *n*-propílico, ácido acético glacial e tolueno (4:8:12:76), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em mistura de álcool metílico 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 álcool metílico e clorofórmio (1:9).

Solução (3): solução a 1 mg/mL de pirimetamina SQR em mistura de álcool metílico 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 álcool metílico e clorofórmio (1:9). Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a mesma mistura de solventes.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,25%).

Sulfatos (5.3.2.2). Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de água, agitar por dois minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. Preparar solução padrão de sulfato na concentração de 0,001% (10 ppm). No máximo, 0,008% (80 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por quatro horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecendo suavemente. Resfriar e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 24,871 mg de C₁₂H₁₃ClN₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico e antitoxoplasmose.

PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{13}ClN_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de pirimetamina para béquer e adicionar 25 mL de acetona, aquecer à ebulição por 2 minutos e filtrar através de cadinho de vidro sinterizado. Repetir este tratamento três vezes com porções de 25 mL de acetona. Evaporar os filtrados combinados em banho-maria à secura, com auxílio de corrente de ar. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirimetamina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da solução padrão, preparada de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{13}ClN_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirimetamina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{12}H_{13}ClN_4$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

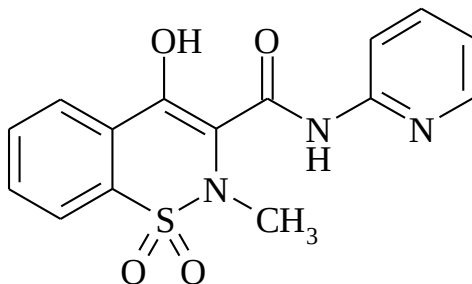
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de pirimetamina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Aquecer em banho-maria por 10 minutos e deixar em banho de ultrassom durante 30 minutos. Resfriar, completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, obtendo solução a 12,5 µg/mL. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm, 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. 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.

PIROXICAM***Piroxicamum***

C₁₅H₁₃N₃O₄S; 331,35

piroxicam; 07211

1,1-dióxido 4-hidroxi-2-metil-*N*-2-piridinil-2*H*-1,2-benzotiazino-3-carboxamida
[36322-90-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₁₅H₁₃N₃O₄S.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó ou sólido cristalino, branco ou ligeiramente amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico. Pouco solúvel em soluções aquosas alcalinas e muito pouco solúvel em soluções de ácidos diluídos.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de piroxicam SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico metanólico 0,01 *M*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de piroxicam SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno e ácido acético glacial (95:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Solução (2): solução a 1 mg/mL de piroxicam SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Tampão fosfato: dissolver cerca de 7,72 g de ácido cítrico anidro em 400 mL de água e, separadamente, dissolver cerca de 5,35 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 100 mL de água. Adicionar a solução de fosfato à solução de ácido cítrico, diluir com água para volume de 1000 mL e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato* e álcool metílico (55:45).

Diluyente: mistura de ácido clorídrico metanólico 0,01 M e água (4:1).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de ácido clorídrico metanólico 0,01 M e levar a banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com ácido clorídrico metanólico 0,01 M e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa preparação para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar, obtendo solução a 50 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M para obter solução a 0,25 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar, obtendo solução a 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 500 pratos teóricos. O fator cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₁₅H₁₃N₃O₄S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

PIROXICAM CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 354 nm, idêntico ao observado no espectro da *Solução padrão*.

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*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota de 10 mL do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até a concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 242 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dissolvida no meio usando o valor de $A(1\%, 1\text{ cm}) = 352$, em 242 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de tolueno e ácido acético glacial (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): misturar quantidade do pó contendo 80 mg de piroxicam com 25 mL de cloreto de metileno, filtrar e levar o filtrado a secura usando evaporador rotatório. Dissolver o resíduo em 2 mL de cloreto de metileno.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* em 20 mL de cloreto de metileno.

Solução (3): preparar solução de piroxicam SQR a 2 mg/mL em cloreto de metileno.

Solução (4): diluir 2 mL da *Solução (2)* em 50 mL de cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (0,2%). Desconsiderar qualquer mancha remanescente na linha de aplicação.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de piroxicam para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração final de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 354 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 248 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 μ m), mantidas a temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Tampão fosfato de sódio dibásico: dissolver 5,35 g de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado em 100 mL de água. Dissolver 7,72 g de ácido cítrico em 400 mL de água. Transferir as duas soluções para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com água.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e *Tampão fosfato de sódio dibásico* (60:40).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de piroxicam para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 150 mL de ácido clorídrico metanólico 0,01 M, agitar e deixar em banho de ultrassom a temperatura ambiente durante 30 minutos. Resfriar e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar a solução com filtro quantitativo.

Solução padrão: preparar solução a 50 μ g/mL de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Submeter a solução, se necessário, a banho de ultrassom à temperatura ambiente.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

PIROXICAM GEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetato de etila, álcool metílico e ácido acético glacial (80: 10: 1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): misturar quantidade de gel contendo 10 mg de piroxicam com 0,1 mL da solução saturada de ácido clorídrico até que a solução fique turva. Diluir para 5 mL com ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Agitar bem, centrifugar e utilizar a solução sobrenadante límpida. Filtrar, se necessário.

Solução (2): preparar solução a 0,2% (p/v) de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida no cromatograma da *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 7,2 a 8,2. Determinar em solução do gel a 10% (p/v).

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 248 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), e pré-coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno quimicamente ligada a octilsilano (5 µm), mantidas à temperatura de 40 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de fosfato de sódio dibásico di-hidratado 0,05 M, com o pH ajustado para 3,5 com ácido fosfórico, acetonitrila e álcool metílico (55:30:15).

Solução amostra: transferir quantidade de gel equivalente a 5 mg de piroxicam para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico metanólico 0,01 M e agitar por 30 minutos. Adicionar 50 mL de *Fase móvel* e agitar vigorosamente por 30 minutos. Completar o volume

com a *Fase móvel* e agitar. Filtrar a solução com filtro de microfibras de vidro de 1,0 µm de diâmetro de poro.

Solução padrão: preparar uma solução a 1 mg/mL de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Submeter a solução, se necessário, a banho de ultrassom à temperatura ambiente. Retirar alíquota de 5 mL dessa solução, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₅H₁₃N₃O₄S no gel a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

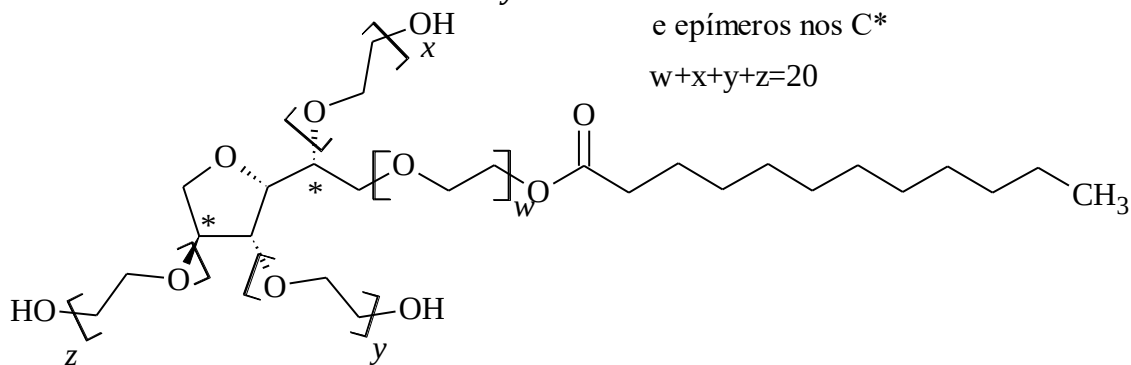
ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

POLISSORBATO 20***Polysorbatum 20***

e epímeros nos C*

$$w+x+y+z=20$$



polissorbato 20; 07272

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodi-il) do monododecanoato de sorbitana
[9005-64-5]

Mistura de ésteres láuricos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados, com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos. O ácido láurico, usado na esterificação, pode conter quantidades variáveis de outros ácidos graxos.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Líquido oleoso, límpido ou ligeiramente opalescente, de cor amarelada ou âmbar. *Densidade relativa (5.2.5)*: cerca de 1,1.

Solubilidade. Miscível com água, com álcool etílico absoluto, com acetato de etila e com álcool metílico. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina líquida.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até ebulição. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

B. Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 M e aquecer, sob refluxo, por cerca de 10 minutos, de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar à temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40 °C e 60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até secura. O índice de acidez (5.2.29.7), determinado em 0,3 g do resíduo com 50 mL do solvente, é de 245 a 300.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). Determinar em 5 g da amostra. No máximo, 2,0.

Índice de hidroxila (5.2.29.12). 96 a 108. Determinar em 2 g da amostra.

Índice de iodo (5.2.29.10). No máximo, 5,0.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 40 a 50. Usar 15 mL de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

Impurezas redutoras. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água quente, adicionar 25 mL de ácido sulfúrico *M* e 0,1 mL de ferroína SI. Titular com nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV, agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada persistente por 30 segundos. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. No máximo, 2 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV são gastos.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20). Determinar em 1 g. No máximo, 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por duas horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar, à massa carbonizada, 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

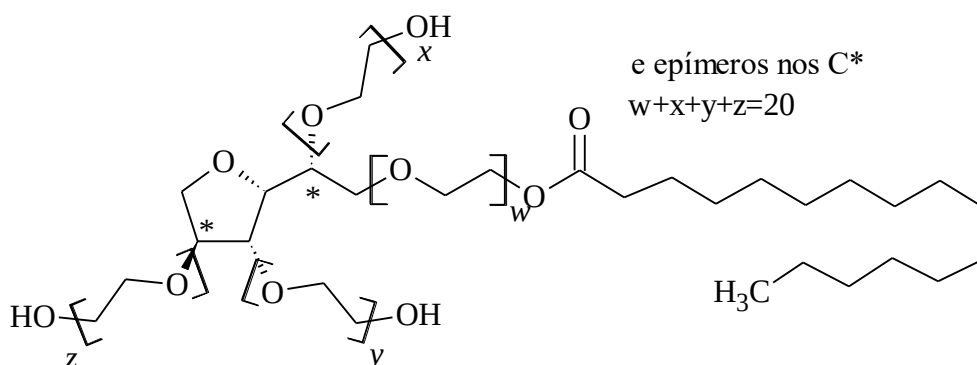
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsificante, solubilizante e umectante.

POLISSORBATO 40*Polysorbatum 40*

polissorbato 40; 07273

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodi-il) do monohexadecanoato de sorbitana
[9005-66-7]

Éster palmítico de sorbitol e seus anidridos copolimerizados, com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido amarelo com forte odor característico.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool etílico. Insolúvel em óleo mineral e em óleos vegetais.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 5 mL de solução da amostra (1:20), adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Aquecer à ebulição por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 *M*. A preparação torna-se fortemente opalescente.

B. A 2 mL de solução da amostra (1:20), adicionar, gota a gota, 0,5 mL de água de bromo SR. O bromo não sofre descoloração (ao contrário do polissorbato 80).

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de hidroxila (5.2.29.12). 89 a 105. Determinar em 2 g da amostra.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 41 a 52. Utilizar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20). Determinar em 1 g. No máximo, 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por duas horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar, à massa carbonizada, 2 mL de

ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

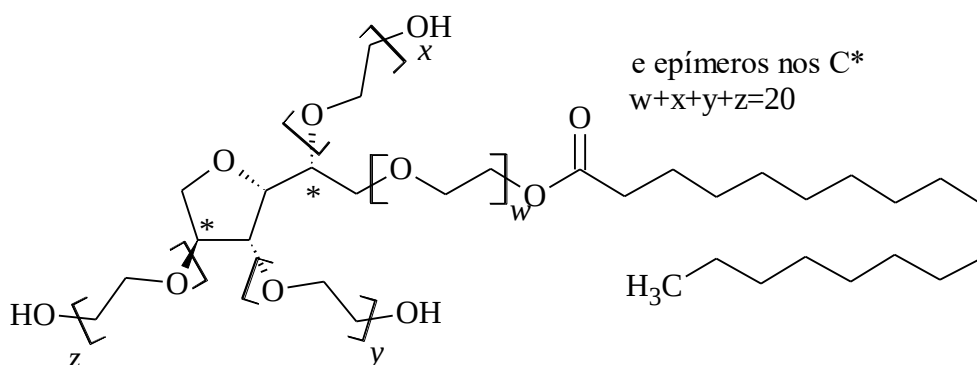
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

POLISSORBATO 60***Polysorbatum 60***

polissorbato 60; 07274

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodi-il) do mono-octadecanoato de sorbitana
 [9005-67-8]

Mistura de ésteres esteáricos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados, com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos. O ácido esteárico usado para a esterificação pode conter outros ácidos graxos, especialmente o ácido palmítico.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Massa gelatinosa de cor marrom-amarelada. Apresenta-se como líquido límpido em temperatura acima de 25 °C. *Densidade relativa (5.2.5):* cerca de 1,1.

Solubilidade. Miscível com água, com álcool etílico absoluto, com acetato de etila e com álcool metílico. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina líquida.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até a fervura. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

B. Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 M e ferver por cerca de 10 minutos, sob refluxo, de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar até a temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40 °C e 60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até secura. O índice de acidez (5.2.29.7), determinado em 0,5 g do resíduo com 50 mL do solvente, é de 190 a 220.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

D. A 5 mL de solução da amostra (1:20), adicionar 5 mL de hidróxido de sódio M. Ferver por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 M. A preparação torna-se fortemente opalescente.

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). Determinar em 5 g da amostra. No máximo, 2,0.

Índice de hidroxila (5.2.29.12). 81 a 96. Determinar em 2 g da amostra.

Índice de iodo (5.2.29.10). No máximo, 5,0.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por duas horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar, à massa carbonizada, 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

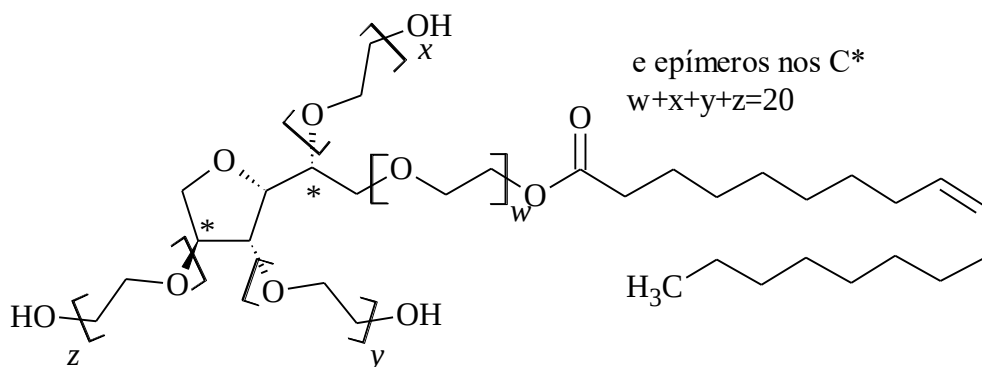
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

POLISSORBATO 80***Polysorbatum 80***

polissorbato 80; 07275

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodi-il) do mono-(9Z)-9-octadecenoato de sorbitana
 [9005-65-6]

Mistura de ésteres oleicos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados, com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Líquido oleoso, límpido, de cor amarela ou marrom clara, com odor característico e sabor ligeiramente amargo. *Densidade relativa (5.2.5):* cerca de 1,1. *Viscosidade (5.2.7):* cerca de 400 mPa.

Solubilidade. Miscível com água, com álcool etílico absoluto, com acetato de etila e com álcool metílico. Praticamente insolúvel em óleos fixos e em parafina líquida.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até a fervura. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

B. Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 M e aquecer à ebulição por cerca de 10 minutos sob refluxo, de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar até a temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40 °C e 60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até secura. Ressuspender o resíduo obtido com mistura de 2 mL de ácido nítrico e 3 mL de água. Adicionar cuidadosamente, em pequenas porções, 0,5 g de nitrito de sódio e deixar em repouso à temperatura ambiente. A camada de ácido graxo se solidifica em quatro horas.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

D. A 5 mL de solução da amostra (1:20), adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Aquecer à ebulição por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 *M*. A preparação torna-se fortemente opalescente.

E. A 2 mL de solução da amostra (1:20), adicionar, gota a gota, 0,5 mL de água de bromo SR. O bromo sofre descoloração (ao contrário do polissorbato 40).

ENSAIOS DE PUREZA

Índice de acidez (5.2.29.7). No máximo, 2,0.

Índice de hidroxila (5.2.29.12). 65 a 80. Determinar em 2 g da amostra.

Índice de iodo (5.2.29.10). 18 a 24.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

Impurezas redutoras. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água quente, adicionar 25 mL de ácido sulfúrico *M* e 0,1 mL de ferroína SI. Titular com nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV, agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada, persistente por 30 segundos. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. No máximo, 5 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV são gastos.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 3,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por duas horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar, à massa carbonizada, 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

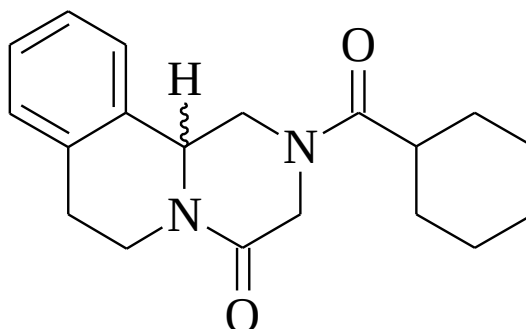
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

PRAZIQUANTEL
Praziquantelum

C₁₉H₂₄N₂O₂; 312,41

praziquantel; 07321

2-(Cicloexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexaidro-4Hpirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona
[55268-74-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de C₁₉H₂₄N₂O₂ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 136 °C a 142 °C.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de praziquantel SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (55:45).

Solução (1): dissolver 40 mg da amostra em *Fase móvel* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 4 mg/mL.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Fase móvel*. Diluir 5 mL desta solução para 10 mL com *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

Solução (3): solução de praziquantel SQR a 0,2 mg/mL em *Fase móvel*.

Solução (4): dissolver 5 mg de 2-benzoil-1,2,3,6,7,11b-hexaidro- 4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona (*impureza A*) SQR em *Solução (3)* e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com *Fase móvel*, obtendo solução de *impureza A* e de praziquantel a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (4)*. A resolução entre *impureza A* e praziquantel é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Soluções (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, cinco vezes o tempo de retenção do praziquantel e medir as áreas sob os picos. A área sob qualquer pico obtido no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto sob o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). A área sob não mais que um dos picos secundários obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto sob o pico principal, é maior que 0,4 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto sob o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com a área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 50 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (40:60).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 45 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de praziquantel SQR em *Fase móvel* e diluir adequadamente com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,18 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e acetato de etila, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 30 mg de praziquantel para tubo de centrífuga e adicionar 5 mL de álcool metílico. Agitar por cinco minutos e centrifugar. Utilizar o sobrenadante límpido.

Solução (2): solução a 6 mg/mL de praziquantel SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. No máximo, 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 0,2% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 263 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da *Solução padrão*, preparada como descrito a seguir.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de praziquantel SQR de modo a obter solução cuja concentração seja L/90 mg/mL, em que L é a quantidade declarada, em miligramas, de praziquantel por comprimido. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL, diluir e completar o volume com *Meio de dissolução*.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ se dissolvem em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Praziquantel*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 150 mg de praziquantel para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

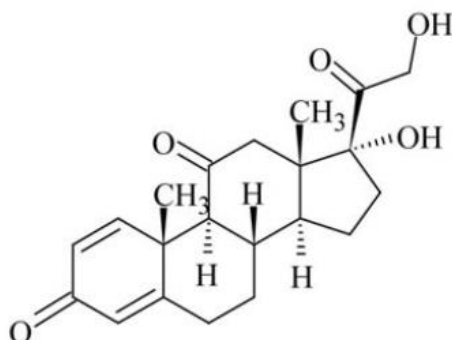
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PREDNISONA*Prednisonum*C₂₁H₂₆O₅; 358,43

prednisona; 07341

17,21-Di-hidroxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

[53-03-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₂₁H₂₆O₅ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico, em dioxano e em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +167 a +175. Determinar em solução a 0,5% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e C. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver, separadamente, prednisona SQR e amostra em acetona e evaporar até seca. Obter novos espectros com os resíduos.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximo de absorção em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de prednisona SQR. A absorvância em 239 nm é entre 0,405 e 0,435.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando placa de sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, éter etílico, álcool metílico e água (77:15:8:1,2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de clorofórmio e álcool metílico (9:1).

Solução (2): solução a 1 mg/mL de prednisona SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (9:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com ácido sulfúrico a 20% (v/v) em álcool etílico. Aquecer a placa a 120 °C por 10 minutos. Resfriar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

D. Dissolver cerca de 6 mg da amostra em 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Deixar em repouso por cinco minutos. Desenvolve-se coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 mL de água. A cor muda para amarela e, gradativamente, para verde-azulada.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 45 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,5 mL/minuto.

Solução (1): dissolver 25 mg da amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 2 mg de prednisona SQR e 2 mg de prednisolona SQR em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool metílico.

Eluente A: em um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 100 mL de acetonitrila com 200 mL de álcool metílico e 650 mL de água. Homogeneizar. Ajustar o volume para 1000 mL com água e misturar novamente.

Eluente B: acetonitrila.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0	100	0	estabilizar
0 – 25	100	0	isocrática
25 – 40	100 → 40	0 → 60	gradiente linear
40 – 41	40 → 0	60 → 100	gradiente linear
41 – 46	0	100	isocrática
46 – 47	0 → 100	100 → 0	gradiente linear
47 – 52	100	0	estabilizar

Equilibrar a coluna por 30 minutos com o *Eluente B*, em fluxo de 2,5 mL/minuto e, em seguida, com *Eluente A*, por cinco minutos. Proceder nas condições de eluição descritas entre 40 e 52 minutos. Ajustar a sensibilidade do sistema para que a altura do pico principal do cromatograma obtido com 20 µL da *Solução (3)* não seja menor que 50% do total da escala completa. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*. Os tempos de retenção são cerca de 19 minutos para a prednisona e 23 minutos

para a prednisolona. A resolução entre prednisolona e prednisona é, no mínimo, 2,7; se necessário, ajustar a concentração de acetonitrila no *Eluente A*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de álcool metílico como branco, 20 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (3)*. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área sob nenhum pico, exceto a área sob o pico principal, é, no máximo, 0,25 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,25%). A soma das áreas sob todos os picos, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 0,75 vezes a área sob o pico principal com o cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,75%). Descartar qualquer pico obtido na corrida do branco e qualquer pico com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

Água (5.2.20.1). No máximo, 1,0% para a substância anidra e, no máximo, 5,0% para a substância monoidratada.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,1 g de amostra. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, tetraidrofurano e álcool metílico (69:25:6,2).

Solução de padrão interno: pesar, com exatidão, cerca de 11 mg de acetanilida e dissolver em 33 mL de álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com água purificada, de modo a obter uma solução a 110 µg/mL.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 20 mg da amostra e dissolver em 33 mL de álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com água purificada de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com mistura de álcool metílico e água (1:2) e homogeneizar, obtendo uma solução de prednisona a 20 µg/mL.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 20 mg de prednisona SQR e dissolver em 33 mL de álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com água purificada, de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com mistura de álcool metílico e água (1:2) e homogeneizar, obtendo uma solução de prednisona a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de padrão interno*. A resolução entre prednisona e acetanilida é, no mínimo, 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{21}H_{26}O_5$ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação prednisona/acetanilida com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório esteroide.

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 de pó equivalente a 20 mg de prednisona com cerca de 100 mL de clorofórmio. Filtrar e evaporar até secar. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por três horas. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A cerca de 6 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação*, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por cinco minutos. Desenvolve-se coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 mL de água. A cor alaranjada muda primeiramente para amarela e em seguida, gradualmente, para verde-azulada.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 500 mL (para comprimidos contendo 10 mg ou menos de prednisona) ou 900 mL (para comprimidos contendo mais de 10 mg de prednisona).

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 242 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{26}O_5$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de prednisona SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente, mas com adição prévia de álcool etílico, para garantir a solubilização. A quantidade de álcool etílico não deve exceder 5% do volume total.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{21}H_{26}O_5$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de álcool etílico. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com álcool etílico até uma concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm, utilizando o álcool etílico para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{26}O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$, em 239, em álcool etílico.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Prednisona*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir:

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de prednisona para balão volumétrico de 100 mL e acrescentar 5 mL de água. Deixar em banho de ultrassom por um minuto. Adicionar 50 mL de álcool metílico e deixar em banho de ultrassom por mais um minuto. Completar o volume com água purificada e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e água (1:2), de modo a obter uma solução de prednisona 20 µg/mL. Homogeneizar e filtrar.

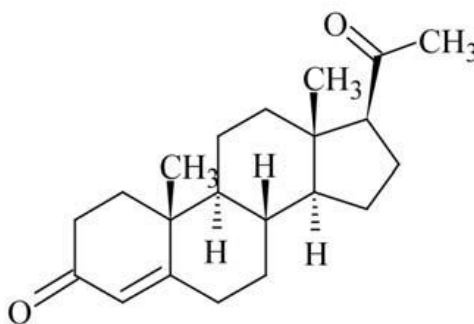
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{26}O_5$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a relação prednisona/acetanilida com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

PROGESTERONA***Progesteronum***

C₂₁H₃₀O₂; 314,47
progesterona; 07413
Pregn-4-eno-3,20-diona
[57-83-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₂₁H₃₀O₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado. Estável ao ar.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool etílico e em dioxano, pouco solúvel em óleos vegetais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 126 °C a 131 °C. Apresenta um polimorfo com ponto de fusão em torno de 121 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +175 a +183, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de progesterona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de progesterona SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio e acetato de etila (2:1),

como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g da amostra em álcool etílico e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL de álcool etílico.

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%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com álcool etílico. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 240 nm, utilizando álcool etílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{21}H_{30}O_2$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

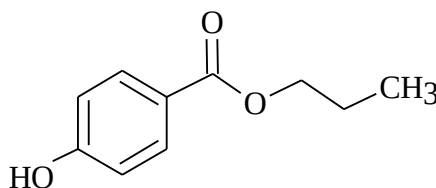
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Progestagênio.

PROPILPARABENO
Propylis parahydroxybenzoas



$C_{10}H_{12}O_3$; 180,20

propilparabeno; 07461

Éster propílico do ácido 4-hidroxibenzoico

[94-13-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{12}O_3$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco e cristalino.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, em álcool etílico e em éter etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 96,0 °C a 99,0 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de propilparabeno SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 280 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em álcool etílico, há máximo em 258 nm. A absorvância em 258 nm é entre 0,440 e 0,475.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 10% (p/v) em álcool etílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez. A 2 mL da solução descrita em *Aspecto da preparação*, adicionar 3 mL de álcool etílico, 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e 0,1 mL de verde de bromocresol SI. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é necessário para promover a viragem do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e ácido fórmico anidro, acetato de etila e cloreto de metileno (2:10:88), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g da amostra em álcool metílico e diluir com o mesmo solvente para 5 mL.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 1 g de amostra, transferir para erlenmeyer provido de rolha esmerilhada e adicionar 20 mL de hidróxido de sódio *M SV*. Adaptar um condensador de refluxo e aquecer a 70 °C por uma hora. Resfriar à temperatura ambiente. Titular o excesso de hidróxido de sódio *M SV* com ácido sulfúrico 0,5 *M SV*. Determinar o ponto final potenciometricamente, continuando a titulação até o segundo ponto de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 180,200 mg de $C_{10}H_{12}O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

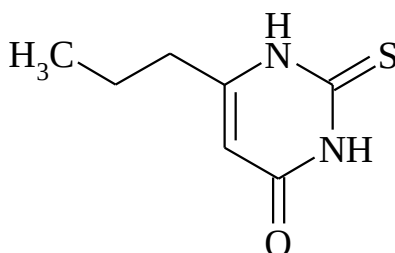
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Conservante.

PROPILTIOURACILA
Propylthiouracilum

C₇H₁₀N₂OS; 170,23
propiltiouracila; 07462
3-diidro-6-propil-2-tioxopirimidina-4(1*H*)-ona
[51-52-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de C₇H₁₀N₂OS, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e moderadamente solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções alcalinas.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 217 °C a 221 °C.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de propiltiouracil SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver cerca de 20 mg da amostra em 8 mL de água de bromo SR e agitar por alguns minutos. Aquecer até que a mistura perca a coloração, resfriar e filtrar. Adicionar, ao filtrado, 2 mL de cloreto de bário a 61 g/L. Um precipitado branco é formado cuja coloração não se torna violeta após a adição de 5 mL de hidróxido de sódio 8,5% (p/v).

C. Examinar os cromatogramas obtidos no teste de *Substâncias relacionadas* sob luz ultravioleta em 254 nm antes de expor a placa ao vapor de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (2)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de

clorofórmio, álcool isopropílico e ácido acético glacial (50:6:0,1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): dissolver cerca de 100 mg de propiltiouracil, precisamente medido, em álcool metílico, e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com álcool metílico.

Solução (3): dissolver 10 mg de propiltiouracil SQR em álcool metílico e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (4): dissolver 50 mg de tioureia em álcool metílico e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico.

Solução (5): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta em 254 nm. Expor a placa a vapores de iodo durante 10 minutos. A mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)* não é superior em intensidade à correspondente em posição obtida com a *Solução (4)* (0,05%). Qualquer outra mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)* além da descrita anteriormente e da principal não possui intensidade maior que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (5)* (1,0%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar a 105 °C por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 300 mg da amostra e dissolver em uma mistura de 30 mL hidróxido de sódio 0,1 M SV e 30 mL de água, aquecer até ebulição e agitar a mistura até completa dissolução. Adicionar 50 mL de nitrato de prata 0,1 M com agitação e aquecer suavemente durante cinco minutos. Deixar esfriar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciometricamente. O volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizado é igual a soma do volume inicialmente adicionado e o volume utilizado na titulação final. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 8,512 mg de C₇H₁₀N₂OS.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

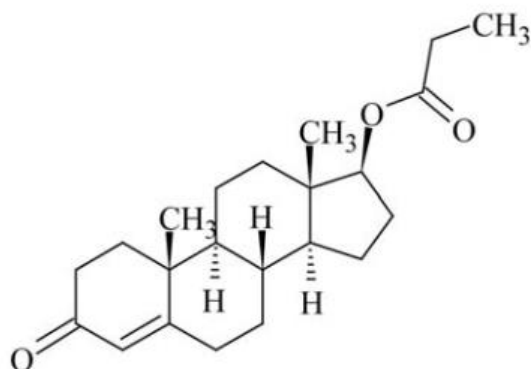
Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antitireoidiano.

PROPIONATO DE TESTOSTERONA*Testosteroni propinas* $C_{22}H_{32}O_3$; 344,49

propionato de testosterona; 08458

(17 β)-17-(1-Oxopropoxi)androst-4-en-3-ona

[57-85-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de $C_{22}H_{32}O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco ou cristais incolores.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico, solúvel em óleos vegetais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 118 °C a 123 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8): +83 a +90, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool etílico absoluto.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de propionato de testosterona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em álcool etílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de propionato de testosterona SQR. Os valores de absorvância medidos em 241 nm diferem, no máximo, 3,0%.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel HF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio e dietilamina (19:1),

como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 40 mg da amostra em 2 mL de álcool etílico.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com álcool etílico.

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%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em álcool etílico absoluto. Completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir 10 mL da solução para 100 mL com álcool etílico absoluto, de modo a obter solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 240 nm, utilizando álcool etílico absoluto para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{22}H_{32}O_3$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 240 nm, em álcool etílico absoluto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

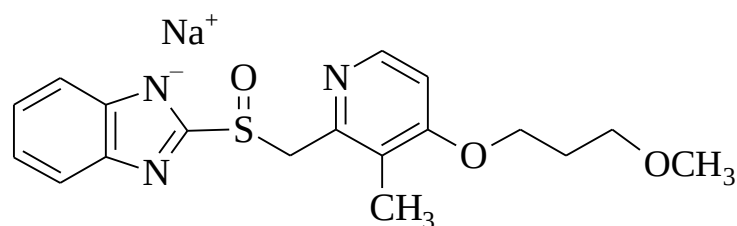
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio androgênico.

RABEPRAZOL SÓDICO*Rabeprazoli natricum*C₁₈H₂₀N₃NaO₃S; 381,43

rabeprazol sódico; 07595

Sal sódico de 2-{[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridina-2-il]metilsulfinil}-1H-benzimidazol
[117976-90-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₈H₂₀N₃NaO₃S, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a levemente amarelo higroscópico.

Solubilidade. Muito solúvel em água e em álcool metílico, facilmente solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação B. pode ser omitido se for realizado o teste C. O teste de identificação C. pode ser omitido se for realizado o teste B.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 120 °C, sob pressão reduzida, por três horas, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de rabeprazol sódico SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, há 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. Solubilizar 20 mg da amostra em 2 mL de água. A solução satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com acetonitrila. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool metílico de modo a obter solução a 40 µg/mL de rabeprazol sódico.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente, é, no máximo, 1,5% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,5% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer picos com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,3 g de amostra. No máximo, 7,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg da amostra e dissolver em água com pH previamente ajustado para 10,0 com hidróxido de amônio SR. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,0012% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 291 nm, utilizando água pH 10,0 para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 282 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm) com base desativada, mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (65:35).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em acetonitrila de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de rabeprazol sódico SQR em acetonitrila de modo a obter solução a 40 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretor.

RABEPRAZOL SÓDICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool metílico e acetato de etila (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar 10 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de rabeprazol sódico para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 40 mL de álcool metílico. Levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 20 minutos, completar o volume com álcool metílico, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de rabeprazol sódico SQR em álcool metílico.

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)*. Expor a vapores de iodo até aparecimento das manchas. As manchas apresentam coloração castanho-amarelado.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Comprimidos com revestimento entérico (gastroresistentes)*.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Estágio ácido:

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 120 minutos.

Estágio tampão pH 9,0:

Meio de dissolução: tampão borato pH 9,0, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Solução amostra: após realização do teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em acetonitrila, de modo a obter solução a 11 µg/mL de rabeprazol sódico.

Solução padrão: transferir, quantitativamente, cerca de 27,5 mg de rabeprazol sódico SQR para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com mistura de acetonitrila e tampão borato pH 9,0 (50:50) e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de acetonitrila e tampão borato pH 9,0 (50:50) e homogeneizar, de modo a obter solução a 11 µg/mL de rabeprazol sódico.

Procedimento: após o teste do *Estágio ácido*, transferir os comprimidos para cubas contendo 900 mL de tampão borato pH 9,0 e realizar o teste do *Estágio tampão pH 9,0*. Após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, preparar *Solução amostra* e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 85% (Q) da quantidade declarada de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir 10 comprimidos para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 20 mL de água pH 10,0, previamente ajustado com hidróxido de amônio, e levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 20 minutos, completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e filtrar em papel. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar, obtendo solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente é, no máximo, 3,0% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 1,0% da área sob o pico principal. Desconsiderar quaisquer picos com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 282 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm) com base desativada, mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e acetonitrila (65:35).

Solução amostra: transferir 10 comprimidos para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 20 mL de água com pH previamente ajustado para 10,0 com hidróxido de amônio, e levar a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, durante 20 minutos. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e

filtrar em papel. Diluir alíquota da solução límpida resultante, com acetonitrila, até obter solução a 40 µg/mL de rabeprazol sódico.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de rabeprazol sódico SQR em acetonitrila de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 2000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,5%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

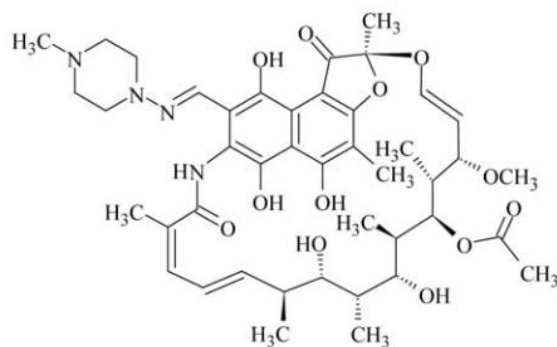
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

RIFAMPICINA

Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$; 822,95

rifampicina; 07719

3-[[[4-Metil-1-piperazinil)imino]metil]rifamicina
[13292-46-1]

Contém, no mínimo, 97% e, no máximo, 102% de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, de cor castanho-avermelhada a vermelho-acastanhada.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, solúvel em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em pasta à base de parafina líquida, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de rifampicina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 500 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos em 237 nm, 254 nm, 334 nm e 475 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 334 nm e 475 nm é cerca de 1,75.

C. Suspender cerca de 25 mg da amostra em 25 mL de água purificada. Agitar durante cinco minutos e filtrar. A 5 mL do filtrado, adicionar 1 mL de persulfato de amônio a 10% (p/v) em solução de tampão fosfato pH 7,4 e agitar durante alguns minutos. A solução se modifica de amarelo-alaranjada para vermelho-violeta, sem formação de precipitado.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 6,5. Determinar em 0,1% (p/v) da suspensão da amostra em água isenta de dióxido de carbono.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato: dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em cerca de 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir com água para 1000 mL e homogeneizar.

Fase móvel: preparar mistura de água, acetonitrila, *Tampão fosfato*, ácido cítrico *M* e perclorato de sódio 0,5 *M* (510:350:100:20:20), filtrar em filtro de membrana com poros de 0,7 µm ou menos e degaseificar. Fazer ajustes se necessário.

Diluyente: preparar mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico *M* e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

Solução (1): transferir cerca de 0,2 g da amostra para um balão volumétrico de 100 mL, dissolver com acetonitrila, diluir e completar o volume. Deixar em banho de ultrassom por cerca de 30 segundos, se necessário, para garantir completa dissolução. Utilizar essa solução em um período máximo de duas horas.

Solução (2): transferir 5 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar. Preparar essa solução imediatamente antes da utilização.

Solução (3): transferir 10 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 100 mL, diluir com acetonitrila, completar o volume e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar. Preparar essa diluição final imediatamente antes da utilização.

Solução de resolução: dissolver quantidade previamente pesada de rifampicina SQR e rifampicina quinona SQR em acetonitrila, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de cada. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para rifampicina quinona e 1,0 para rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina e de rifampicina quinona é, no mínimo, 4,0.

Procedimento: injetar cerca de 50 µL da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a percentagem de cada substância relacionada pela fórmula:

$$r_{Ti} / \left(r_D + 0,01 \sum r_{Ti} \right)$$

em que r_{Ti} é a área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução (2)*, r_D é a área sob o pico da rifampicina no cromatograma obtido com a *Solução (3)* e $\sum r_{Ti}$ é a soma das áreas sob todos os picos das substâncias relacionadas, obtidas no cromatograma da *Solução (2)*: no máximo, 1,5% de rifampicina quinona é encontrada; no máximo, 1,0% de qualquer outra substância relacionada é encontrada e um total de, no máximo, 3,5% do total das substâncias relacionadas individuais, além da rifampicina quinona, tendo um tempo de retenção acima de 3,0 em relação ao tempo de retenção da rifampicina, é encontrada.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 80 °C, a uma pressão máxima de 670 Pa, por quatro horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 2 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Dissolver 0,1 g da amostra em álcool metílico e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 2 mL da solução para 100 mL com tampão fosfato pH 7,4. Medir a absorvância da solução resultante em 475 nm, utilizando tampão fosfato pH 7,4 para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ na amostra, considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 187$, em 475 nm, em tampão fosfato pH 7,4.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e a uma temperatura máxima de 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano (tuberculostático).

RIFAMPICINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e álcool metílico (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 μ L de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (1): dissolver uma quantidade de pó, equivalente a cerca de 50 mg de rifampicina, com 5 mL de clorofórmio e filtrar.

Solução (2): solução a 10 mg/mL da amostra em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir o conteúdo de uma cápsula para balão volumétrico de 100 mL. Lavar o corpo e a tampa da cápsula com mistura de acetonitrila e álcool metílico (1:1) e transferir para o balão volumétrico. Diluir de forma a obter uma solução a 1,5 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom durante cerca de cinco minutos e esfriar à temperatura ambiente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 475 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de rifampicina SQR na concentração de 0,0032% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 100 mg de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato: dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em cerca de 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir com água para 1000 mL e agitar. Ajustar o pH a $3,1 \pm 0,1$.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila, *Tampão fosfato*, ácido cítrico *M* e perclorato de sódio 0,5 *M* (510:350:100:20:20). Desgaseificar e filtrar.

Diluyente: mistura de água, acetonitrila, fosfato de sódio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 300 mg de rifampicina para um balão volumétrico de 200 mL, adicionar cerca de 180 mL de uma mistura de acetonitrila e álcool metílico (1:1) e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com acetonitrila e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 37,5 mg de rifampicina SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e álcool metílico (1:1). Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com acetonitrila e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar. Cada mL da *Solução padrão* contém cerca de 0,03 mg de rifampicina SQR.

Solução de resolução: dissolver uma quantidade, pesada com exatidão, de rifampicina quinona SQR em uma mistura de acetonitrila e álcool metílico (1:1), de forma a obter uma solução com concentração de 0,1 mg/mL. Transferir 1,5 mL dessa solução e 5 mL de solução de rifampicina SQR a 0,3 mg/mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar.

Injetar replicatas de 50 µL de *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para rifampicina quinona e 1,0 para rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina quinona e da rifampicina é, no mínimo, 4,0. Injetar replicatas de 50 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{21}H_{23}FCINO_2$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

RIFAMPICINA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. A 0,1 g de rifampicina, adicionar 30 mL de água e agitar com duas quantidades de 50 mL de clorofórmio. Secar os extratos combinados com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o filtrado seco a uma temperatura que não exceda a 70 °C. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, após lavagem com 1 mL de éter etílico e secagem a 70 °C, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de rifampicina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 500 nm, da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximos em 237 nm, 254 nm, 334 nm e 475 nm, idênticos aos observados no espectro da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,2 a 4,8. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 120 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de 35 volumes de acetonitrila e 65 volumes de uma solução contendo ácido fosfórico a 0,1% (v/v), perclorato de sódio a 1,9 mg/mL, ácido cítrico a 5,9 mg/mL e fosfato de potássio monobásico a 20,9 mg/mL.

Diluyente: mistura de solução de ácido cítrico a 210,1 mg/mL, solução de fosfato de potássio monobásico a 136,1 mg/mL, solução de fosfato de potássio dibásico a 174,2 mg/mL, acetonitrila e água (10:23:77:250:640).

Nota: Preparar as Soluções (1), (2), (3), (4), (5) e (6) imediatamente antes da utilização.

Solução (1): adicionar 5 mL de água a uma quantidade de suspensão oral contendo 20 mg de rifampicina e extrair com quatro porções sucessivas de 10 mL de cloreto de metileno. Filtrar os extratos combinados e evaporar a seco a uma temperatura que não exceda a 40 °C. Dissolver o resíduo em 10 mL de acetonitrila e diluir 5 mL dessa solução para 50 mL com o *Diluyente*. Homogeneizar.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

Solução (3): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de rifampicina quinona SQR em *Diluyente*, para obter solução a 0,3 mg/mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo solução a 3 µg/mL.

Solução (4): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de rifampicina N-óxido SQR em *Diluyente*, para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo uma solução a 2 µg/mL.

Solução (5): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de 3-formilrifamicina SQR em *Diluyente*, para obter solução a 0,1 mg/mL. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo uma solução a 10 µg/mL.

Solução (6): transferir 10 mL da *Solução (3)* para erlenmeyer, adicionar 5 mL do *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para erlenmeyer, adicionar 5 mL de *Solução (2)* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (6)*. Ajustar a sensibilidade do detector, de forma que a altura dos dois picos principais não seja menor que a metade da escala. A resolução entre os picos de rifampicina e rifampicina quinona é, no mínimo, 4,0. Se necessário, ajustar a concentração de acetonitrila na *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (2)*, *Solução (3)*, *Solução (4)* e da *Solução (5)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Injetar 20 µL da *Solução (1)* e desenvolver o cromatograma por, pelo menos, três vezes o tempo de retenção do pico relativo à rifampicina. A área sob o pico correspondente à rifampicina quinona não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (1,5%). A área sob o pico correspondente à rifampicina N-óxido não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (4)* (1,0%); a área sob o pico correspondente à 3-formilrifamicina não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (5)* (5,0%) e a área sob qualquer pico secundário não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico com tempo de retenção menor que o pico da rifampicina quinona.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volume da suspensão oral equivalente a 0,4 g de rifampicina em 500 mL de álcool metílico e homogeneizar. Diluir 2 mL dessa solução em 100 mL de tampão fosfato pH 7,0 e medir a absorvância em 475 nm. Calcular o teor de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ na amostra considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 187$, em 475 nm, em tampão fosfato pH 7,0. Calcular a quantidade de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm e coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm).

Tampão fosfato: dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico e homogeneizar. Completar o volume com água para 1000 mL e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila, *Tampão fosfato*, ácido cítrico *M* e perclorato de sódio 0,5 *M* (500:360:100:20:20). Filtrar em membrana com poros de 0,7 µm ou menores e desgaseificar.

Diluyente: preparar mistura de acetonitrila e água (1:1).

Solução amostra: agitar o frasco contendo a amostra e imediatamente transferir 5 mL da suspensão oral, isenta de bolhas, para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de rifampicina SQR no *Diluyente*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom durante cerca de 30 segundos, se necessário, para dissolver. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Utilizar essa preparação em, no máximo, uma hora.

Solução de resolução: dissolver quantidades adequadas de rifampicina SQR e de rifampicina quinona SQR em acetonitrila, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL cada. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, diluir e completar o volume com mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico *M* e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para a rifampicina quinona e 1,0 para a rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina e de rifampicina quinona é, no mínimo, 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

RITONAVIR CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 0,7% (p/v), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 25 rpm. Utilizar pás revestidas de material inerte.

Tempos: 60 e 120 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 40% (Q) da quantidade declarada de $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ se dissolvem em 60 minutos e, no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ se dissolvem em 120 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 210 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (67:23).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir, quantitativamente, o equivalente a 20 mg de ritonavir para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de *Fase móvel*, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de ritonavir SQR em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,2 mg/mL.

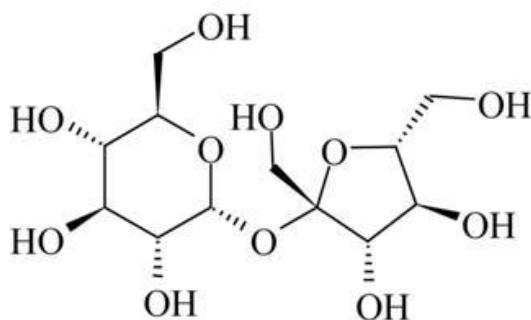
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SACAROSE*Saccharum*C₁₂H₂₂O₁₁; 342,30

sacarose; 07854

 β -D-Fructofuranosil- α -D-glicopiranosídeo

[57-50-1]

Açúcar obtido de *Saccharum officinarum* L. (POACEAE), *Beta vulgaris* L. (CHENOPODIACEAE) e outras fontes.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino ou massa cristalina branca ou incolor, inodoro e doce.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico a 70% (v/v), insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): no mínimo, +65,9 em relação à substância dessecada a 105 °C por duas horas. Determinar em solução aquosa a 26% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, álcool metílico, ácido acético glacial e cloreto de etileno (10:15:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, secando cada ponto de aplicação.

Solução (1): dissolver 10 mg da amostra em mistura de água e álcool metílico (2:3). Completar o volume para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

Solução (2): dissolver 10 mg de sacarose SQR em mistura de água e álcool metílico (2:3). Completar o volume para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

Solução (3): dissolver 10 mg de glicose SQR, lactose SQR, frutose SQR e de sacarose SQR em mistura de água e álcool metílico (2:3) e completar para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

Desenvolver o cromatograma até que a frente da fase móvel ascenda 17 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa e secar em ar quente. Nebulizar com solução de timol a 0,5% (p/v) em mistura de álcool etílico e ácido sulfúrico (95:5). Aquecer a placa a 130 °C por 10 minutos. A mancha

principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e tamanho àquela obtida com a *Solução (2)*. O cromatograma da *Solução (3)* deve apresentar quatro manchas claramente separadas entre si.

B. Diluir 1 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* para 100 mL com água. A 5 mL dessa solução, adicionar 2 mL de solução de hidróxido de sódio 2 M recém-preparada e 0,15 mL de solução de sulfato cúprico a 10% (p/v) em água. A preparação resultante é azul e límpida, permanecendo inalterada sob aquecimento. À preparação quente, adicionar 4 mL de solução de ácido clorídrico SR, aquecer até fervura e adicionar 4 mL da solução de hidróxido de sódio 2 M. Forma-se imediatamente precipitado de coloração laranja.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 150 g da amostra em água destilada isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 300 mL. A preparação obtida é límpida (5.2.25), inodora e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F* diluída em água na proporção 1:4 (5.2.12).

Alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 0,3 mL de fenolftaleína SI. A preparação é incolor. No máximo, 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,01 M são necessários para que ocorra viragem do indicador para róseo.

Dextrinas. A 2 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, 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 preparação permanece amarela.

Glicose e açúcar invertido. Dissolver 20 g da amostra em água, completar o volume para 100 mL e filtrar, se necessário. Transferir 50 mL do líquido límpido para béquero de 250 mL, adicionar 50 mL de tartarato cúprico alcalino SR, cobrir o béquero com vidro de relógio e aquecer a mistura, de modo a ferver em aproximadamente quatro minutos. Continuar a fervura por exatamente dois 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 álcool etílico e, finalmente, de 10 mL de éter etílico. Secar a 105 °C por uma hora. O peso de óxido cuproso é de, no máximo, 0,112 g.

Substâncias coloridas. Filtrar 100 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, utilizando placa de vidro com poro médio de 1 µm e diâmetro de 24 mm. O filtro não se cora de azul. A 100 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, contida em tubo de ensaio, adicionar 1 mL de ácido hipofosforoso diluído. Tampar o tubo. Nenhum odor desagradável é percebido dentro de uma hora. Quando examinada sob luz ultravioleta (365 nm), a preparação obtida em *Aspecto da preparação* não apresenta fluorescência mais intensa que a solução de referência, contendo 0,4 ppm de sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,005 M.

Bário. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico 4 M. Após uma hora, qualquer opalescência desenvolvida na preparação não é mais intensa que a da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, diluída em água destilada na proporção de 10:1.

Limite de sulfitos. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Dissolver 5 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio M e completar para 50 mL com água - utilizar como *Solução amostra*. Separadamente, dissolver 76 mg de metabissulfito de sódio e completar para 50 mL com água; pipetar 5 mL dessa solução e completar com água para 100 mL. Pipetar 3 mL dessa solução e completar com água para 100 mL - utilizar essa solução como padrão. Separadamente, pipetar 10 mL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M, 2 mL de fucsina descorada SR e 2 mL de solução de

formaldeído, deixando em repouso por 30 minutos. Preparar branco em paralelo, utilizando 10 mL de água e os mesmos reagentes, nas mesmas quantidades. Medir as absorvâncias das soluções em 583 nm. A absorvância da *Solução amostra* não é superior à da *Solução padrão*. No máximo, 0,0015% (15 ppm) de SO₂. Se a *Solução padrão* não exibir coloração de vermelho-púrpura a azul-púrpura, o resultado do teste é inválido.

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo, 0,0005% (5 ppm).

Resíduo por incineração (5.2.10). Dissolver 5 g da amostra em 5 mL de água, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico, evaporar até a secura e incinerar até peso constante. No máximo, 0,02%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

CATEGORIA

Agente de revestimento; diluente para cápsulas e comprimidos; excipiente para xaropes.

SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

Sais para reidratação oral são constituídos por uma mistura seca de cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e glicose. Alternativamente, o bicarbonato de sódio pode ser substituído pelo citrato de sódio (anidro ou di-hidratado). Pode conter glicose monoidratada no lugar da forma anidra, desde que o bicarbonato de sódio ou o citrato de sódio estejam empacotados separadamente, acompanhando o conteúdo principal. Possui sabor característico.

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e bicarbonato (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 di-hidratado)].

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de glicose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) ou de glicose monoidratada ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

C. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

D. Satisfaz às reações do íon bicarbonato, se este estiver presente (5.3.1.1).

E. Satisfaz às reações do íon citrato, se este estiver presente (5.3.1.1). Utilizar três a cinco gotas da solução reconstituída, conforme indicado no rótulo, e 20 mL de anidrido acético-piridina SR.

F. Adicionar algumas gotas da solução reconstituída, conforme indicado no rótulo, em 5 mL de tartarato cúprico alcalino SR a quente. Produz-se grande quantidade de precipitado vermelho, de óxido cuproso.

G. Quando aquecida, a mistura funde-se, expande-se e carboniza-se, produzindo odor de açúcar queimado.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 50 °C, até peso constante. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Glicose.

Pesar, com exatidão, porção da amostra equivalente a cerca de 20 g de glicose, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 50 mL dessa solução para balão

volumétrico de 100 mL. Adicionar 0,2 mL de hidróxido de amônio 6 M e completar o volume com água. Se a preparação estiver turva, filtrar em papel de filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativado *mesh* ASTM (20-35) de 0,5 mm a 0,75 mm, filtrar novamente em papel de filtro e, finalmente, filtrar em membrana de 0,45 µm. Determinar a rotação óptica específica (5.2.8) a 25 °C. Calcular a quantidade, em gramas, de glicose (C₆H₁₂O₆) no sal para reidratação oral, considerando 52,7 como a rotação óptica específica a 25 °C. Quando o rótulo indicar glicose monoidratada (C₆H₁₂O₆.H₂O), considerar 47,9 como a rotação óptica específica a 25 °C.

Sódio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar-acetileno e comprimento de onda 589,6 nm. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra, equivalente a cerca de 25 mg de sódio, em 50 mL de água. Diluir, em seguida, por um fator de 500 vezes com água. Preparar a solução estoque de padrão de sódio a 1 g/L, em água, utilizando cloreto de sódio (NaCl) grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de padrão de sódio nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L e 2,5 mg/L. Preparar as soluções padrão por diluição sequencial em água. Adicionar, às soluções padrão e à solução amostra, quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 10 g/L (CsCl).

Potássio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar-acetileno e comprimento de onda 769,9 nm. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra, equivalente a cerca de 25 mg de potássio, em 50 mL de água. Diluir, em seguida, por um fator de 500 vezes com água. Preparar a solução estoque de padrão de potássio a 1 g/L, em água, utilizando cloreto de potássio (KCl) grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de padrão de potássio nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L e 2,5 mg/L. Preparar as soluções padrão por diluição sequencial em água. Adicionar, às soluções padrão e à solução amostra, quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 10 g/L (CsCl).

Bicarbonato (se presente).

Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra, equivalente a cerca de 0,1 g de bicarbonato (HCO₃⁻) (considerar que cada miligrama de bicarbonato de sódio equivale a 0,726 mg de HCO₃⁻) em 100 mL de água. Adicionar três gotas de alaranjado de metila SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 6,101 mg de bicarbonato (HCO₃⁻).

Cloreto.

Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra, equivalente a cerca de 55 mg de cloreto (Cl⁻) (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio e cloreto de sódio equivale, respectivamente, a 0,476 mg e 0,607 mg de Cl⁻), transferir para béquer de 250 mL, adicionar 100 mL de água e 10 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente, utilizando eletrodo prata-cloreto de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto.

Citrato (se presente).

Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra, equivalente a 0,1 g de citrato (C₆H₅O₇³⁻), em 80 mL de ácido acético glacial. Aquecer até cerca de 50 °C, esfriar, diluir para 100 mL com ácido

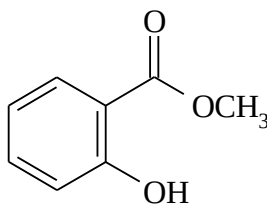
acético glacial e logo em seguida deixar em repouso por 10 minutos. Titular potenciometricamente 20 mL dessa solução com ácido perclórico 0,1 M SV. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,303 mg de citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$). Cada mg de citrato de sódio equivale a 0,643 mg de citrato ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e em temperaturas inferiores a 30 °C. Os componentes bicarbonato de sódio e citrato de sódio podem ser omitidos da mistura e embalados separadamente, acompanhando o conteúdo principal.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SALICILATO DE METILA*Methylis salicylas*

C₈H₈O₃; 152,15
salicilato de metila; 00344
2-Hidroxibenzoato de metila
[119-36-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de C₈H₈O₃.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Líquido incolor, levemente amarelado, de odor característico.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, miscível com álcool etílico, com clorofórmio, com ácido acético glacial, com ácidos graxos e com óleos voláteis.

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,180 a 1,186.

Índice de refração (5.2.6): 1,535 a 1,538.

Faixa de ebulição (5.2.3): 221 °C a 225 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Aquecer durante cinco minutos, em banho-maria, mistura de 0,25 mL da amostra e 2 mL de hidróxido de sódio SR. Adicionar 3 mL de ácido sulfúrico a 5,5% (v/v). Produz-se precipitado branco cristalino. Filtrar, lavar o resíduo com água e dessecar a 105 °C. O resíduo obtido funde (5.2.2) entre 156 °C e 161 °C.

B. Misturar uma gota da amostra com 5 mL de água. Adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração violeta.

C. Aquecer algumas gotas da amostra com 5 mL de sulfato cúprico SR. Desenvolve-se coloração verde.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Adicionar 10 mL de álcool etílico a 2 mL da amostra. A preparação é límpida (5.2.25) e não mais corada do que a *Solução de referência* (5.2.12) descrita a seguir.

Solução de referência: misturar 2,5 mL da *Solução base de cloreto férrico*, 0,6 mL da *Solução base de cloreto de cobalto II* e 7 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v). Diluir 2,5 mL dessa solução para 100 mL utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v).

Acidez. Dissolver 5 g da amostra em 50 mL de álcool etílico, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando verde de bromocresol SI até coloração azul. No máximo, 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV são necessários para restaurar a coloração azul.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 25 mL de álcool etílico. Adicionar 0,05 mL de vermelho de fenol SI e neutralizar com hidróxido de sódio 0,1 M SV. À solução neutralizada, adicionar 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV. Aquecer sob refluxo em banho-maria durante 30 minutos e resfriar. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Calcular o volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV gasto na saponificação. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. A diferença entre as titulações representa a quantidade de hidróxido de sódio consumida na saponificação. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV consumido equivale a 15,215 mg de $C_8H_8O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

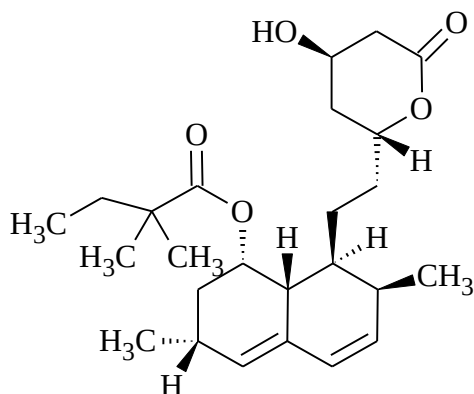
Conservar ao abrigo da luz, hermeticamente fechado ao abrigo do calor.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antirreumático.

SINVASTATINA*Simvastatinum* $C_{25}H_{38}O_5$; 418,57

sinvastatina; 08016

2,2-Dimetilbutanoato de (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetra-hidro-2H-pirano-2-il]etil-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexa-hidronaftaleno-1-ilo
[79902-63-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{25}H_{38}O_5$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): entre +285 a +298. Determinar em solução a 0,5% (p/v) em acetonitrila.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da sinvastatina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. *Procedimento:* injetar, separadamente, 5 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos obtidos. Identificar as impurezas especificadas na tabela a seguir. Medir a área sob todos os picos e calcular o percentual de cada impureza e do total de impurezas de sinvastatina. Desconsiderar os picos com áreas inferiores a 0,05% da área sob o pico principal.

<i>Composto relacionado</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Limite (%)</i>
hidroxiácido de sinvastatina	0,45	0,4
epilovastatina e lovastatina	0,60	1,0
metilenosinvastatina	0,80	0,4
sinvastatina	1,00	-
acetilsinvastatina	2,38	0,4
anidrosinvastatina	2,42	0,4
dímero de Sinvastatina	3,80	0,4
outras impurezas individuais	-	0,1
impurezas totais exceto lovastatina e epilovastatina	-	1,0

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g de amostra, em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 238 nm; coluna de 33 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 3 mL/minuto.

Nota: As soluções de sinvastatina são estáveis por três dias quando armazenadas em até 4 °C. Sem refrigeração, elas devem ser injetadas imediatamente após a preparação.

Solução tampão: dissolver 1,4 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH em $4,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico R.

Diluyente: mistura de acetonitrila e *Solução tampão* (3:2).

Ácido fosfórico diluído: transferir 1 mL de ácido fosfórico concentrado para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Eluente A: mistura de acetonitrila e *Ácido fosfórico diluído* (50:50).

Eluente B: transferir 1 mL de ácido fosfórico concentrado para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com acetonitrila e homogeneizar.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>

0 - 4,5	100	0	isocrática
4,5 - 4,6	100 → 95	0 → 5	gradiente linear
4,6 - 8,0	95 → 25	5 → 75	gradiente linear
8,0 - 11,5	25	75	gradiente linear
11,5 - 11,6	25 → 100	75 → 0	isocrática
11,6 - 13,0	100	0	isocrática

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 75 mg de sinvastatina para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em cerca de 30 mL de *Diluyente*, completar o volume com o mesmo diluente e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sinvastatina SQR em *Diluyente* de modo a obter solução a 1,5 mg/mL.

Solução de resolução: obter uma solução a 1,5 mg/mL de sinvastatina SQR e de lovastatina SQR a 0,015 mg/mL em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 5 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para lovastatina e 1,0 para sinvastatina. A resolução entre os picos de sinvastatina e lovastatina é, no mínimo, 2,0. Injetar replicatas de 5 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 5 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{25}H_{38}O_5$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados, sob atmosfera de nitrogênio ou sob refrigeração, e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Hipolipemiante.

SINVASTATINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{25}H_{38}O_5$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar individualmente cada cápsula, transferir o conteúdo para balão volumétrico de 50 mL e pesar novamente. Adicionar 25 mL de álcool metílico. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 0,5% (p/v) em solução aquosa de fosfato de sódio monobásico 0,01 M, 900 mL, pH 7,0.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em meio de dissolução até concentração adequada e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ dissolvida no meio, comparando as áreas obtidas com a da solução de sinvastatina SQR a 22,2 µg/mL, preparada com mesmo diluente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{25}H_{38}O_5$ se dissolvem em 45 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 238 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: álcool metílico e ácido fosfórico 0,1% (v/v) (80:20).

Solução amostra: pesar 20 cápsulas e remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade, pesada com exatidão, do pó do conteúdo das cápsulas para balão volumétrico de capacidade adequada, adicionar álcool metílico até cerca de 70% da capacidade total do balão volumétrico e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e centrifugar por quatro minutos a 4000 rpm. Diluir volume adequado do sobrenadante com acetonitrila de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sinvastatina SQR em álcool metílico de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SINVASTATINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{25}H_{38}O_5$. Os comprimidos podem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B**, de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL, adicionar, no máximo, 2 mL de água (no máximo, 4% da capacidade do balão volumétrico). Agitar até a desintegração do comprimido. Adicionar 35 mL de álcool metílico, deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Centrifugar por quatro minutos a 4000 rpm. Diluir volume adequado do sobrenadante até concentração 0,0008% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Obter o espectro em segunda derivada e medir a amplitude máxima das soluções em 247 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Alternativamente, obter o espectro na faixa de 200 nm a 300 nm, registrar as absorvâncias com incrementos de 1 nm. Calcular a derivada em segunda ordem e medir a absorvância em 247 nm. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: solução contendo lauril sulfato de sódio a 0,5% (p/v) e fosfato de sódio monobásico 0,01 M, preparada da seguinte maneira: dissolver 30 g de lauril sulfato de sódio e 8,28 g de fosfato de sódio monobásico em 6000 mL de água e ajustar o pH para 7,0 com solução de hidróxido de sódio 50% (p/v), 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com o meio de dissolução, até concentração adequada. Obter o espectro em segunda derivada e medir a amplitude máxima das soluções em 248 nm, utilizando meio de dissolução para ajuste do zero. Alternativamente, obter o espectro na faixa de 200 nm a 300 nm, registrar as absorvâncias com incrementos de 1 nm. Calcular a derivada em segunda ordem e medir a absorvância em 248 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de sinvastatina SQR na concentração 0,0008% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{25}H_{38}O_5$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó para balão volumétrico de capacidade adequada, adicionar álcool metílico até cerca de 70% da capacidade total do balão volumétrico e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Centrifugar por quatro minutos a 4000 rpm. Diluir volume adequado do sobrenadante até concentração de 0,0008% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Obter o espectro em segunda derivada e medir a amplitude máxima das soluções em 247 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Alternativamente, obter o espectro na faixa de 200 nm a 300 nm, registrar as absorvâncias com incrementos de 1 nm. Calcular a derivada em segunda ordem e medir a absorvância em 247 nm. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 238 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 μ m), mantida à 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e ácido fosfórico 0,1% (v/v) (65:35).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó para balão volumétrico de capacidade adequada, adicionar acetonitrila até cerca de 70% da capacidade total do balão volumétrico e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e centrifugar por quatro minutos a 4000 rpm. Diluir volume adequado do sobrenadante até concentração de 40 μ g/mL, utilizando acetonitrila como solvente.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sinvastatina SQR em acetonitrila de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetonitrila, obtendo solução a 40 μ g/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{25}H_{38}O_5$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SOLUÇÕES PARA CONSERVAÇÃO DE ÓRGÃOS

Soluciones ad conservationem partium corporis

As soluções para conservação de órgãos são preparações aquosas e estéreis utilizadas para a conservação, proteção e/ou perfusão de órgãos de mamíferos destinados aos transplantes.

Contêm eletrólitos, habitualmente numa concentração próxima da composição eletrolítica intracelular.

Podem conter carboidratos (como glicose ou manitol); aminoácidos; agentes complexantes do cálcio (como citratos ou fosfatos); hidrocoloides (como o amido ou derivados da gelatina); bem como outras substâncias auxiliares destinadas, por exemplo, a tornar a preparação isotônica com o soro sanguíneo; a ajustar ou estabilizar o pH, ou a impedir a degradação dos componentes; essas substâncias auxiliares não prejudicam a ação desejada para a preparação e, nas concentrações escolhidas, não têm efeito tóxico nem provocam irritação local anormal. As soluções para conservação de órgãos podem, igualmente, conter princípios ativos ou podem ser-lhes adicionados princípios ativos imediatamente antes do emprego.

Examinadas em condições apropriadas de visibilidade, as soluções para conservação de órgãos são praticamente isentas de partículas.

As soluções para conservação de órgãos podem igualmente apresentar-se na forma de soluções concentradas a diluir, imediatamente, antes do emprego, com um líquido apropriado até um volume prescrito. Uma vez diluídas, essas soluções satisfazem às exigências estabelecidas para as soluções para a conservação de órgãos.

São preparadas a partir de produtos e por métodos que asseguram a esterilidade; impedem a introdução de contaminantes e o crescimento de micro-organismos; recomendações a esse respeito são fornecidas no texto *Produtos estéreis* (8.1).

Salvo exceção justificada e autorizada, são preparadas com *Água para injetáveis* e não contêm conservantes antimicrobianos.

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 5,0 a 8,0. Efetuar o ensaio à temperatura ambiente.

Osmolalidade (5.2.28). Entre 250 e 380 mosmol/kg.

ENSAIOS DE PUREZA

Hidroximetilfurfural. Se a amostra contiver glicose, satisfaz ao ensaio do hidroximetilfurfural. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir volume da solução contendo equivalente a 25 mg de glicose para recipiente adequado. Adicionar 5,0 mL de solução reagente de *p*-toluidina a 100 g/L em álcool isopropílico contendo 10% v/v de ácido acético glacial e, em seguida, 1,0 mL de solução reagente de ácido barbitúrico a 5 g/L. Deixar a mistura em repouso durante dois a três minutos. A absorvância em 550 nm não é superior a de um padrão, preparado simultaneamente e nas mesmas condições, substituindo a amostra pelo mesmo volume de uma solução reagente contendo 10 µg de hidroximetilfurfural.

Contaminação por partículas (5.1.7.1). Efetuar o ensaio das partículas sub-visíveis em 50 mL da amostra. A solução contém, no máximo, por mililitro, 50 partículas de diâmetro superior a 10 µm e

cinco partículas de diâmetro superior a 25 µm. Os produtos com menção no rótulo que são utilizados com um filtro terminal estão isentos desses requisitos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,5 UE/mL de amostra.

***Nota:** as soluções às quais não for possível aplicar qualquer método validado de detecção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com o teste adicional a seguir.*

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Salvo exceção justificada e autorizada, injetar 10 mL/kg de massa do coelho.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

As soluções para conservação de órgãos são acondicionadas em *Recipientes para medicamentos e correlatos (6)*. A vedação desses recipientes é assegurada por meios apropriados. As tampas asseguram a vedação; impedem a penetração de micro-organismos e de qualquer outro agente de contaminação e possibilitam, habitualmente, sem serem deslocadas, o recolhimento da totalidade ou de parte do conteúdo da embalagem. Na matéria plástica ou elastômero que constitui esse fecho, há uma resistência e uma elasticidade adaptadas à penetração de uma agulha, não liberando, tanto quanto possível, fragmentos.

As soluções para conservação de órgãos devem ser resfriadas antes do emprego a uma temperatura inferior à temperatura ambiente (normalmente entre 2 °C e 6 °C) de modo a baixar a temperatura do órgão e reduzir o seu metabolismo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo deve constar que a solução não deve ser utilizada por via injetável; a fórmula da solução para conservação de órgãos deve ser expressa em gramas por litro e em milimols por litro; o volume nominal da solução para conservação de órgãos contido no recipiente; a osmolalidade, expressa em miliosmols por quilograma; que as quantidades não utilizadas da solução pronta para usar, da solução concentrada ou da solução diluída devem ser desprezadas; as condições de conservação e, nos casos apropriados, que a solução deve ser utilizada com um filtro terminal. No caso de uma solução concentrada, indicar no rótulo que a solução deve ser diluída imediatamente antes do emprego, utilizando um líquido apropriado.

SOLUÇÕES PARA DIÁLISE PERITONEAL

Soluciones ad peritonealem dialysim

As soluções para diálise peritoneal são preparações contendo eletrólitos com concentração próxima da composição eletrolítica do plasma. Elas contêm glicose em concentrações variadas ou outros agentes osmóticos adequados.

Devem ser fornecidas em recipientes de material plástico, rígido ou semirrígido; recipientes de plástico flexível equipado com dispositivo de conexão especial (contendo um volume inferior à sua capacidade nominal e em sistema fechado) ou recipientes de vidro.

Os recipientes fabricados de material plástico e suas tampas satisfazem às exigências para *Recipientes Plásticos (6.2)* e *Tampas de Elastômero (6.2.2)*.

Várias formulações podem ser usadas. As concentrações dos componentes por litro de solução situam-se geralmente nos limites relacionados na **Tabela 1**. Nesta tabela também estão descritos os limites de especificação para cada um dos componentes, baseados nos valores rotulados.

Tabela 1 – Concentração dos componentes por litro de solução e limites de especificação.

<i>Componentes da solução</i>	<i>Concentração em mmol/L</i>	<i>Concentração em mEq/L</i>	<i>Limite de especificação (%)</i>
Sódio	125-150	125-150	97,5 a 102,5
Potássio	0-4,5	0-4,5	95,0 a 105,0
Cálcio	0-2,5	0-5,0	95,0 a 105,0
Magnésio	0,25-1,5	0,50-3,0	95,0 a 105,0
Acetato, lactato ou bicarbonato	30-60	30-60	95,0 a 105,0
Cloreto	90-120	90-120	95,0 a 105,0
Glicose	25-250		95,0 a 105,0

Quando o bicarbonato está presente, a solução de bicarbonato de sódio é fornecida num compartimento ou recipiente separado e é adicionada à solução de eletrólito imediatamente antes da utilização.

A menos que justificado e autorizado, antioxidantes como sais de metabissulfito não são adicionados às soluções.

IDENTIFICAÇÃO

Segundo a sua composição, a amostra satisfaz às seguintes reações de identificação:

A. Potássio: satisfaz à reação 2 (5.3.1.1).

B. Cálcio: a 0,2 mL da solução prescrita, adicionar 0,5 mL de uma solução 2 g/L de glioxal-hidroxianil em álcool etílico a 96% SR, 0,2 mL de hidróxido de sódio diluído SR e 0,2 mL de solução de carbonato de sódio SR. Agitar com 1 a 2 mL de clorofórmio e adicionar 1 a 2 mL de água. A fase de clorofórmio torna-se avermelhada.

C. Sódio: utilizar 0,5 mL da solução. Adicionar 1,5 mL de reagente metoxifenilacético e resfriar em água gelada por 30 minutos. Um precipitado cristalino branco volumoso é formado. Colocar em água a 20 °C e agitar por cinco minutos. O precipitado não desaparece. Adicionar 1 mL de amônia SR 6

M. O precipitado dissolve-se completamente. Adicionar 1 mL de solução de carbonato de amônio SR. Não se forma nenhum precipitado.

D. Cloreto: satisfaz à reação 1 (5.3.1.1).

E. Acetato: em um tubo de ensaio com rolha e um tubo curvo, colocar 5 mL da amostra e 1 mL de ácido clorídrico; aquecer e recolher alguns mililitros do destilado. A 3 mL do destilado, adicionar, sucessivamente, 0,25 mL de solução de nitrato de lantânio; 0,1 mL de iodo 0,05 M e 0,05 mL de amônia SR. Aquecer, cuidadosamente, à ebulição. Em poucos minutos aparece um precipitado azul ou uma coloração azul escura.

F. Lactato e bicarbonato: a identificação é realizada em conjunto com o *Doseamento*.

G. Magnésio: a 0,1 mL de amarelo titan SI adicionar 10 mL de água, 2 mL da amostra e 1 mL de hidróxido de sódio M. Desenvolve-se coloração rósea.

H. Glicose: a 5 mL da amostra, adicionar 2 mL de solução diluída de hidróxido de sódio e 0,05 mL de solução de sulfato de cobre. A preparação fica azul e límpida. Aquecer à ebulição; forma-se um abundante precipitado vermelho.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A amostra é límpida (5.2.25) e não mais corada que a solução de referência A₄, preparada como descrito a seguir.

Solução de referência A₄: preparar *Solução padrão A* (amarela) conforme indicado na **Tabela 2** a partir das soluções base de cloreto de cobalto (vermelha) e de cloreto férrico (amarela) (5.2.12). A partir da *Solução padrão A*, preparar a *Solução de referência A₄* de acordo com a **Tabela 3**.

Procedimento: em tubos de ensaio, idênticos, de vidro neutro, incolor e transparente, com diâmetro externo de 12 mm, comparar 2,0 mL da amostra com 2,0 mL da *Solução de referência A₄*. Observar as tonalidades à luz natural difusa, observar horizontalmente sobre fundo branco.

Tabela 2 – Volumes em mililitros das soluções.

<i>Solução padrão</i>	<i>Solução amarela</i>	<i>Solução vermelha</i>	<i>Ácido clorídrico a 10 g/L de HCl</i>
A (amarela)	2,4	0,6	7,0

Tabela 3 – Volume em mililitros das soluções de referência A.

<i>Solução de referência</i>	<i>Solução padrão A</i>	<i>Ácido clorídrico a 10 g/L de HCl</i>
A ₁	100,0	0,0
A ₂	75,0	25,0
A ₃	50,0	50,0
A ₄	25,0	75,0
A ₅	12,5	87,5
A ₆	5,0	95,0
A ₇	2,5	97,5

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5. Se a solução contiver bicarbonato, o pH está compreendido entre 6,5 e 8,0.

ENSAIOS DE PUREZA

Alumínio. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio (5.3.2.10)*. Utilizar o *Método I*. No máximo, 10 ppm. Medir 200 mL da amostra, ajustar para pH 6,0 usando solução 0,1 molar de ácido clorídrico ou solução 0,1 molar de hidróxido de sódio e adicionar 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0. A solução satisfaz ao ensaio limite do alumínio (10 µg/L). Utilizar como padrão uma mistura de 1 mL de solução a 2 ppm de alumínio (Al), 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0 e 9 mL de água e como branco uma mistura de 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0 e 10 mL de água.

Hidroximetilfurfural. Medir um volume da amostra equivalente a 25 mg de glicose, adicionar 5 mL de solução de *p*-toluidina a 100 g/L em álcool isopropílico contendo 10% v/v de ácido acético glacial e em seguida, 1 mL de solução de ácido barbitúrico a 5 g/L. A absorvância (5.2.14) da solução, determinada em 550 nm após um repouso de dois a três minutos, não é superior à absorvância de um padrão preparado, simultaneamente e nas mesmas condições, com uma solução contendo 10 µg de hidroximetilfurfural no mesmo volume que o da solução problema. Se a solução contiver bicarbonato, utilizar como padrão uma solução contendo 20 µg de hidroximetilfurfural.

Contaminação por partículas (5.1.7.1). Utilizar o *Método I*. Realizar o ensaio das partículas não visíveis em 50 mL da amostra.

Tabela 4 - Número limite de partículas por mililitro.

<i>Partículas superiores a 10 µm</i>	<i>Partículas superiores a 25 µm</i>
25	3

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,05 UE/mL de amostra.

Nota: as soluções às quais não for possível aplicar qualquer método validado de detecção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com o seguinte teste adicional.

Pirrogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, 10 mL da amostra.

DOSEAMENTO

Sódio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Utilizar o *Método II*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 200 ppm de sódio (Na).

Procedimento: determinar a absorvância em 589,0 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de sódio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Potássio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado. A 100 mL da solução adicionar 10 mL de solução de cloreto de sódio a 22 g/L.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 100 ppm de potássio (K). A 100 mL de cada solução padrão adicionar 10 mL de solução de cloreto de sódio a 22 g/L.

Procedimento: determinar a absorvância em 766,5 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de sódio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Cálcio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 400 ppm de cálcio (Ca).

Procedimento: determinar a absorvância em 422,7 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de cálcio como fonte de radiação e uma chama de gás ar-propano ou ar-acetileno.

Magnésio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 100 ppm de magnésio (Mg).

Procedimento: determinar a absorvância em 285,2 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de magnésio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Cloreto total.

Usar um volume exatamente medido da amostra correspondente a cerca de 60 mg de cloreto e completar para 50 mL com água. Adicionar 5 mL de ácido nítrico diluído, 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 2 mL de ftalato de dibutila e agitar. Titular com tiocianato de amônia 0,1 M SV em presença de 2 mL de solução de sulfato férrico amoniacal SR, até coloração amarela avermelhada. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M equivale a 3,545 mg de Cl.

Acetato.

Usar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,7 mmol de acetato e adicionar 10,0 mL de ácido clorídrico 0,1 M SV. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e construir a curva potenciométrica. Determinar o volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizado entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 0,1 mmol de acetato.

Lactato.

Usar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,7 mmol de lactato e adicionar 10,0 mL de ácido clorídrico 0,1 M SV. Adicionar 50 mL de acetonitrila. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e construir a curva potenciométrica. Determinar o volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizado entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 0,1 mmol de lactato.

Bicarbonato de sódio.

Usar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,1 g de bicarbonato de sódio. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Determinar o ponto de equivalência potenciometricamente. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 8,401 mg de NaHCO₃.

Lactato e bicarbonato.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector refratômetro diferencial; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de cátions (9 µm); mantida à 60 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

Fase móvel: ácido sulfúrico 0,005 M previamente desgaseificado com hélio;

Solução amostra: utilizar a amostra.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de lactato e de bicarbonato em água e completar o volume para 100 mL de modo a obter concentrações próximas de 90%, 100% e 110% dos teores indicados no rótulo.

Procedimento: injetar, em duplicata, 20 µL da *Solução amostra* e 20 µL de cada *Solução padrão*. Quando os cromatogramas são registrados nas condições prescritas, os picos são eluídos na ordem seguinte: lactato e depois bicarbonato. Determinar o teor de lactato e bicarbonato na amostra por interpolação da área sob o pico, para o lactato e da altura do pico, para o bicarbonato, a partir da reta de regressão linear obtida com as *Soluções padrão*.

Açúcares redutores (expressos em glicose anidra).

Transferir para um erlenmeyer de 250 mL de boca esmerilhada um volume da amostra correspondente a 25 mg de glicose. Adicionar 25 mL de citrato cúprico SR e alguns pedaços de pedra pomes. Adaptar um destilador de refluxo e levar à ebulição durante, exatamente, 10 minutos. Resfriar e adicionar 3 g de iodeto de potássio dissolvidos em 3 mL de água. Adicionar, com precaução e em pequenas porções de cada vez, 25 mL de solução de ácido sulfúrico a 25% p/p. Titular com tiossulfato de sódio 0,1 M SV em presença de solução de amido SI adicionada perto do final da titulação. Fazer um ensaio em branco nas mesmas condições, utilizando 25,0 mL de água. Calcular o teor em açúcares redutores expresso em glicose anidra (C₆H₁₂O₆) utilizando os valores registrados na **Tabela 5**.

Tabela 5 – Correspondência entre volumes de tiosulfato de sódio 0,1 M e glicose anidra.

<i>Volume de tiosulfato de sódio 0,1 M (mL)</i>	<i>Glicose anidra (mg)</i>
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

ARMAZENAMENTO

Não armazenar em temperatura inferior a 4 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar: a fórmula da preparação, expressa em gramas por litro e em milimols por litro; a osmolalidade calculada, expressa em miliosmols por litro; o volume nominal da solução no recipiente; que a solução está isenta de endotoxinas bacterianas e apirogênica; as condições de conservação e que as quantidades não utilizadas são desprezadas.

SOLUÇÕES PARA HEMOFILTRAÇÃO E HEMODIAFILTRAÇÃO

Solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque

As soluções para hemofiltração e para hemodiafiltração são preparações estéreis e apirogênicas para uso parentérico contendo eletrólitos em concentrações próximas a do plasma humano. A glicose pode fazer parte da formulação.

Devem ser fornecidas em recipientes de material plástico, rígido ou semirrígido; recipientes de material plástico flexível, contidos em invólucros protetores fechados, ou recipientes de vidro.

Os recipientes fabricados de material plástico e suas tampas satisfazem às exigências para *Recipientes plásticos (6.2)* e *Tampas de elastômero (6.2.2)*.

Para hemofiltração e hemodiafiltração são utilizadas as formulações registradas na **Tabela 1**, usualmente com os seguintes limites de concentrações por litro de solução. Na tabela também estão os limites de especificação, em relação ao valor rotulado, para cada componente.

Tabela 1 - Concentração dos componentes por litro de solução e limites de especificação.

<i>Componentes da solução</i>	<i>Concentração em mmol/L</i>	<i>Concentração em mEq/L</i>	<i>Limite de especificação (%)</i>
Sódio	125-150	125-150	97,5 a 102,5
Potássio	0-4,5	0-4,5	95,0 a 105,0
Cálcio	1,0-2,5	2,0-5,0	95,0 a 105,0
Magnésio	0,25-1,5	0,50-3,0	95,0 a 105,0
Acetato, lactato ou bicarbonato	30-60	30-60	95,0 a 105,0
Cloreto	90-120	90-120	95,0 a 105,0
Glicose	0-25		95,0 a 105,0

Quando o bicarbonato está presente, a solução de bicarbonato de sódio está contida em um recipiente ou compartimento separado e é misturada com a solução eletrolítica imediatamente antes da utilização.

Em hemofiltração e hemodiafiltração podem igualmente utilizar-se as formulações registradas na **Tabela 2**, usualmente com os seguintes limites de concentrações por litro de solução. Na tabela também estão os limites de especificação, em relação ao valor rotulado, para cada componente.

Tabela 2 - Concentração dos componentes por litro de solução e limites de especificação.

<i>Componentes da solução</i>	<i>Concentração em mmol/L</i>	<i>Concentração em mEq/L</i>	<i>Limite de especificação (%)</i>
Sódio	130-167	130-167	97,5 a 102,5
Potássio	0-4,0	0-4,0	95,0 a 105,0
Bicarbonato	20-167	20-167	95,0 a 105,0
Cloreto	0-147	0-147	95,0 a 105,0

Às soluções não são adicionadas nenhum antioxidante como, por exemplo, sais de metabissulfito.

IDENTIFICAÇÃO

Segundo a sua composição, a amostra satisfaz às reações de identificação relacionadas a seguir.

A. Potássio: satisfaz à reação 2 (5.3.1.1).

B. Cálcio: a 0,2 mL da solução prescrita adicionar 0,5 mL de uma solução 2 g/L de glioxal-hidroxianil em álcool etílico a 96% SR, 0,2 mL de hidróxido de sódio diluído SR e 0,2 mL de solução de carbonato de sódio SR. Agitar com 1 mL a 2 mL de clorofórmio e adicionar 1 mL a 2 mL de água. A fase de clorofórmio torna-se avermelhada.

C. Sódio: utilizar 0,5 mL da solução. Adicionar 1,5 mL de reagente metoxifenilacético e resfriar em água gelada por 30 minutos. Um precipitado cristalino branco volumoso é formado. Colocar em água a 20 °C e agitar por cinco minutos. O precipitado não desaparece. Adicionar 1 mL de amônia SR 6 M. O precipitado dissolve-se completamente. Adicionar 1 mL de solução de carbonato de amônio SR. Não se forma nenhum precipitado.

D. Cloreto: satisfaz à reação 1 (5.3.1.1).

E. Se a solução não contiver glicose, responde à seguinte reação do acetato: utilizar 3 mL da solução prescrita. Adicionar, sucessivamente, 0,25 mL de solução de nitrato de lantânio, 0,1 mL de iodo 0,05 M e 0,05 mL de amônia SR. Aquecer, cuidadosamente, à ebulição. Em poucos minutos, aparece um precipitado azul ou uma coloração azul-escura. Se a solução contiver glicose, responde à seguinte reação: em um tubo de ensaio com rolha e um tubo curvo, adicionar 5 mL da amostra e 1 mL de ácido clorídrico; aquecer e recolher alguns mililitros do destilado. Nesse, realizar a reação descrita anteriormente para a solução que não contenha glicose.

F. Lactato: satisfaz à reação do lactato (5.3.1.1).

G. Carbonato e bicarbonato: satisfaz às reações do carbonato e às do bicarbonato (5.3.1.1).

H. Magnésio: a 0,1 mL de amarelo de titânio SR, adicionar 10 mL de água, 2 mL da amostra e 1 mL de hidróxido de sódio M. Desenvolve-se coloração rósea.

I. Glicose: a 5 mL da amostra adicionar 2 mL de solução diluída de hidróxido de sódio e 0,05 mL de solução de sulfato de cobre. A solução fica azul. Aqueça à ebulição; forma-se um abundante precipitado vermelho.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A amostra é límpida (5.2.25). Se não contiver glicose, é incolor (5.2.12); se contiver glicose não é mais corada que a solução de referência A₇, preparada como descrito a seguir.

Solução de referência A₇: preparar solução padrão A (amarela) conforme indicado na **Tabela 3** a partir das soluções base de cloreto de cobalto (vermelha) e de cloreto férrico (amarela) (5.2.12). A partir da solução padrão A, preparar a solução de referência A₇ de acordo com a **Tabela 4**.

Procedimento: em tubos de ensaio, idênticos, de vidro neutro, incolor e transparente, com diâmetro externo de 12 mm, comparar 2,0 mL da amostra com 2,0 mL da solução de referência A₇. Observar as tonalidades à luz natural difusa, observar horizontalmente sobre fundo branco.

Tabela 3 – Volumes em mililitros das soluções.

<i>Solução padrão</i>	<i>Solução amarela</i>	<i>Solução vermelha</i>	<i>Ácido clorídrico a 10 g/L de HCl</i>
A (amarela)	2,4	0,6	7,0

Tabela 4 – Volume em mililitros das soluções de referência A.

<i>Solução de referência</i>	<i>Solução padrão A</i>	<i>Ácido clorídrico a 10 g/L de HCl</i>
A ₁	100,0	0,0
A ₂	75,0	25,0
A ₃	50,0	50,0
A ₄	25,0	75,0
A ₅	12,5	87,5
A ₆	5,0	95,0
A ₇	2,5	97,5

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). Se a amostra contiver glicose, o pH está compreendido entre 4,5 e 6,5. Se a amostra contiver bicarbonato, o pH está compreendido entre 7,0 e 8,5. Se a amostra contiver glicose e bicarbonato, o pH está compreendido entre 5,0 a 7,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Alumínio. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio (5.3.2.10)*. Utilizar o *Método I*. No máximo, 10 ppm. Usar 200 mL da amostra, ajustar para pH 6,0 usando solução 0,1 M de ácido clorídrico ou solução 0,1 M de hidróxido de sódio e adicionar 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0. A solução satisfaz ao ensaio limite do alumínio (10 µg/L). Utilizar como padrão uma mistura de 1 mL de solução a 2 ppm de alumínio (Al); 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0 e 9 mL de água e como branco uma mistura de 10 mL de solução tampão de acetato de pH 6,0 e 10 mL de água.

Hidroximetilfurfural. Usar um volume da amostra equivalente a 25 mg de glicose, adicionar 5 mL de solução de *p*-toluidina a 100 g/L em álcool isopropílico contendo 10% v/v de ácido acético glacial e, em seguida, 1 mL de solução de ácido barbitúrico a 5 g/L. A absorvância (5.2.14) da solução, determinada em 550 nm após um repouso de dois a três minutos, não é superior à absorvância de um padrão preparado, simultaneamente e nas mesmas condições, com uma solução contendo 10 µg de hidroximetilfurfural no mesmo volume que o da solução problema. Se a solução contiver bicarbonato, utilizar como padrão uma solução contendo 20 µg de hidroximetilfurfural.

Contaminação por partículas (5.1.7.1). Utilizar o *Método I*. Realizar o ensaio das partículas não visíveis em 50 mL da amostra.

Tabela 5 – Número limite de partículas por mililitro.

<i>Partículas superiores a 10 µm</i>	<i>Partículas superiores a 25 µm</i>
25	3

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,05 UE/mL de amostra.

Nota: as soluções às quais não for possível aplicar qualquer método validado de detecção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com o seguinte teste adicional.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, 10 mL da amostra.

DOSEAMENTO

Sódio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Utilizar o *Método II*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 200 ppm de sódio (Na).

Procedimento: determinar a absorvância em 589,0 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de sódio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Potássio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado. A 100 mL da solução adicionar 10 mL de solução de cloreto de sódio a 22 g/L.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 100 ppm de potássio (K). A 100 mL de cada solução padrão adicionar 10 mL de solução de cloreto de sódio a 22 g/L.

Procedimento: determinar a absorvância em 766,5 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de sódio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Cálcio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 400 ppm de cálcio (Ca).

Procedimento: determinar a absorvância em 422,7 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de cálcio como fonte de radiação e uma chama de gás ar-propano ou ar-acetileno.

Magnésio.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar o *Método I*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: se necessário, diluir a amostra com água de modo a obter uma diluição apropriada para o aparelho utilizado.

Soluções padrão: preparar as soluções padrão a partir da solução a 100 ppm de magnésio (Mg).

Procedimento: determinar a absorvância em 285,2 nm, utilizando uma lâmpada de cátodo oco de magnésio como fonte de radiação e uma chama de ar-propano ou ar-acetileno.

Cloreto total.

Usar um volume, exatamente medido, da amostra correspondente a cerca de 60 mg de cloreto e completar para 50 mL com água. Adicionar 5 mL de ácido nítrico diluído, 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 2 mL de ftalato de dibutila e agitar. Titular com tiocianato de amônia 0,1 M SV em presença de 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR até coloração amarela avermelhada. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de Cl^- .

Acetato.

Utilizar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,7 mmol de acetato e adicionar 10,0 mL de ácido clorídrico 0,1 M SV. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e construir a curva potenciométrica. Determinar o volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizado entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M equivale a 0,1 mmol de acetato.

Lactato.

Usar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,7 mmol de lactato e adicionar 10,0 mL de ácido clorídrico 0,1 M SV. Adicionar 50 mL de acetonitrila. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e construir a curva potenciométrica. Determinar o volume de hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizado entre os dois pontos de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 0,1 mmol de lactato.

Bicarbonato de sódio.

Usar um volume da amostra correspondente a cerca de 0,1 g de bicarbonato de sódio. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Determinar o ponto de equivalência potenciometricamente. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV corresponde a 8,401 mg de NaHCO_3 .

Lactato e bicarbonato.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector refratômetro diferencial; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de cátions (9 μm); mantida à 60 °C; fluxo da Fase móvel de 0,6 mL/minuto.

Fase móvel: ácido sulfúrico 0,005 M previamente desgaseificado com hélio;

Solução amostra: utilizar a amostra.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de lactato e de bicarbonato em 100 mL de água de modo a obter concentrações próximas de 90%, 100% e 110% dos teores indicados no rótulo.

Procedimento: injetar, em duplicata, 20 μL da *Solução amostra* e 20 μL de cada *Solução padrão*. Quando os cromatogramas são registrados nas condições prescritas, os picos são eluídos na ordem seguinte: lactato e depois bicarbonato. Determinar o teor da amostra em lactato e bicarbonato por interpolação da área sob o pico, para o lactato e da altura do pico, para o bicarbonato, a partir da reta de regressão linear obtida com as *Soluções padrão*.

Açúcares redutores (expressos em glicose anidra).

Para um erlenmeyer de 250 mL de boca esmerilhada, transferir um volume da amostra correspondente a 25 mg de glicose. Adicionar 25 mL de citrato cúprico SR e alguns pedaços de pedra pomes. Adaptar um destilador de refluxo e levar à ebulição durante exatamente 10 minutos. Resfriar e adicionar 3 g de iodeto de potássio dissolvidos em 3 mL de água. Adicionar, com precaução e em pequenas porções de cada vez, 25 mL de solução de ácido sulfúrico a 25% p/p. Titular com tiossulfato de sódio 0,1 M SV em presença de solução de amido SI adicionada perto do final da titulação. Fazer um ensaio em branco nas mesmas condições, utilizando 25,0 mL de água. Calcular o teor em açúcares redutores expresso em glicose anidra ($C_6H_{12}O_6$) utilizando a **Tabela 6**.

Tabela 6 – Correspondência entre tiossulfato de sódio 0,1 M e glicose anidra.

<i>Volume de tiossulfato de sódio 0,1 M (mL)</i>	<i>Glicose anidra (mg)</i>
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

ARMAZENAMENTO

Não armazenar em temperatura inferior a 4 °C.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente. No rótulo deve constar a fórmula da preparação, expressa em gramas por litro e em milimols por litro; a osmolalidade calculada, expressa em miliosmols por litro; o volume nominal da solução no recipiente; que a solução está isenta de endotoxinas bacterianas e apirogênica; as condições de conservação e que as quantidades não utilizadas são desprezadas.

SOLUÇÕES PARA IRRIGAÇÃO

Soluciones ad irrigationem

As soluções para irrigação são soluções aquosas de grande volume, estéreis, para serem usadas para a irrigação de cavidades corporais, feridas e superfícies, por exemplo, durante intervenções cirúrgicas.

As soluções para irrigação podem ser soluções preparadas dissolvendo um ou mais princípios ativos, eletrólitos ou substâncias osmoticamente ativas em água, a qual satisfaça os requisitos da monografia *Água para injetáveis*, ou podem ser compostas dessa água somente. Nesse último caso, a solução pode ser etiquetada como *Água para irrigação*. As soluções para irrigação são geralmente ajustadas para que sejam isotônicas com o sangue.

Quando examinadas sob condições visuais adequadas, as soluções para irrigação são praticamente isentas de partículas.

As soluções para irrigação são apresentadas em recipiente para dose única. Os recipientes e suas tampas devem satisfazer as exigências da monografia *Envases para preparações de uso parenteral* em conformidade com as farmacopeias reconhecidas.

O orifício de administração do recipiente é incompatível com os equipamentos de administração intravenosa e impedem que as soluções para irrigação possam ser administradas utilizando esses equipamentos.

PRODUÇÃO

As soluções para irrigação são fabricadas empregando produtos e métodos que garantam a esterilidade e evitem a introdução de contaminantes e o crescimento de micro-organismos; podem ser encontradas recomendações sobre isso no texto *Produtos estéreis (8.1)*. Durante o desenvolvimento deve ser demonstrado que o conteúdo nominal pode ser retirado do recipiente.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

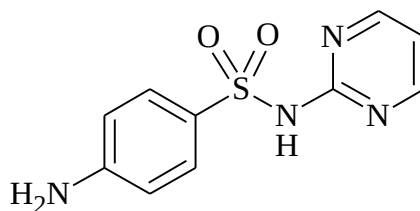
Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,5 UE/mL de amostra.

Nota: as soluções às quais não for possível aplicar qualquer método validado de detecção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com o seguinte teste adicional.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, 10 mL da amostra.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo deve constar que a preparação não deve ser utilizada para uso parenteral, que a preparação deve ser utilizada uma só vez e que qualquer fração não utilizada deve ser descartada.

SULFADIAZINA
Sulfadiazinum

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$; 250,28

sulfadiazina; 08116

4-Amino-*N*-2-pirimidinil-benzenossulfonamida

[68-35-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou branco-amarelado. Escurece lentamente pela exposição à luz.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e solúvel em ácido clorídrico 3 *M*.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 252 °C a 256 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfadiazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. Dissolver 50 mg da amostra em 2 mL de ácido clorídrico SR com aquecimento. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 mL de nitrito de sódio SR. Diluir com 2 mL de água gelada e adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

D. Aquecer, com cuidado, à chama direta ou em banho de areia, 50 mg da amostra em tubo de ensaio seco. Desenvolve-se coloração castanho-avermelhada e os vapores que se desprendem não modificam o papel umedecido de acetato de chumbo.

E. Aquecer 1 g da amostra, brandamente, em tubo de ensaio, sobre chama fraca, até sublimação. Com bastão de vidro, recolher alguns miligramas do sublimado e misturar em tubo de ensaio com 1 mL de

resorcinol a 5% (p/v) em álcool etílico a 90% (v/v). Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico e agitar. Produz-se imediatamente coloração vermelha escura. Diluir a mistura, cuidadosamente, com 25 mL de água gelada e adicionar excesso de amônia 6 M. Desenvolve-se coloração azul ou azul-avermelhada.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em mistura de 5 mL de hidróxido de sódio SR e 20 mL de água. A preparação obtida é límpida (5.2.25).

Acidez. Aquecer 1 g da amostra com 50 mL de água isenta de dióxido de carbono a 70 °C, durante cinco minutos. Resfriar rapidamente a 20 °C e filtrar. No máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para neutralizar 25 mL do filtrado, utilizando fenolftaleína SI como indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e hidróxido de amônio (30:12:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 100 µg/mL da amostra em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

Solução (2): solução a 100 µg/mL de sulfadiazina SQR em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

Solução (3): solução a 2 µg/mL de sulfanilamida em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido clorídrico 1 M em álcool metílico e, em seguida, com nitrito de sódio a 1% (p/v) em álcool etílico a 90% (v/v). Aguardar de três a cinco minutos e nebulizar com dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina a 0,5% (p/v) em álcool etílico a 90% (v/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (2,0%).

Arsênio (5.3.2.5). Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Ferver 1 g em mistura de 10 mL de ácido nítrico SR e 5 mL de água destilada. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,035% (350 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Dissolver 1 g da amostra, com aquecimento, em mistura de 10 mL de ácido clorídrico SR e 5 mL de água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo, 0,12% (1200 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1)*, Método 2. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em hidróxido de sódio 0,1 M e diluir com o mesmo solvente até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL com auxílio de 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até dissolução, completar o volume com água e homogeneizar. Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão a 0,25% (p/v) em mistura de água e hidróxido de sódio 0,1 M (85:15). Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/v). Transferir 2 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* para balões volumétricos de 25 mL. Adicionar, a cada balão, 1 mL de ácido clorídrico 2 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,1% (p/v). Agitar e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 1 mL de sulfamato de amônio a 0,5% (p/v), agitar e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 1 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil) etilenodiamina SR, agitar e deixar em repouso por 10 minutos. Completar os volumes com água. Preparar branco em paralelo. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antisséptico.

SULFADIAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de sulfadiazina e triturar em gral com 5 mL de clorofórmio. Filtrar e descartar o filtrado. Triturar o resíduo com 10 mL de hidróxido de amônio 6 M por cinco minutos, adicionar 10 mL de água e filtrar. Aquecer o filtrado até eliminar toda a amônia e resfriar. Adicionar ácido acético 6 M até reação distintamente ácida. Forma-se precipitado de sulfadiazina. Filtrar e lavar o precipitado com água fria. Secar o resíduo a 105 °C por uma hora. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas, que os observados com a sulfadiazina SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em álcool etílico, há máximos e mínimos somente nos comprimentos de onda de solução similar de sulfadiazina SQR.

C. A mancha principal obtida com a *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

D. Dissolver 50 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em 2 mL de ácido clorídrico a 10% (p/v), com aquecimento. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 mL de nitrito de sódio a 10% (p/v). Diluir com 10 mL de água gelada e adicionar 2 mL de 2-naftol SR. Forma-se precipitado alaranjado.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 90 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em hidróxido de sódio 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de sulfadiazina SQR na concentração de 0,0005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ se dissolvem em 90 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder como descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Sulfadiazina*. Preparar a *Solução (1)* utilizando o resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação*.

Água (5.2.20.1). No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 257 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (87:12:1).

Solução amostra: pesar e pulverizar, no mínimo, 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, pesada com exatidão, equivalente a 0,1 g de sulfadiazina, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 75 mL de hidróxido de sódio 0,025 M, deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, misturar e filtrar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfadiazina SQR, em solução de hidróxido de sódio 0,025 M, de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

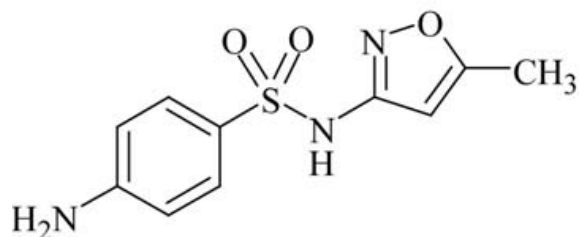
Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFAMETOXAZOL*Sulfamethoxazolum* $C_{10}H_{11}N_3O_3S$; 253,28

sulfametoxazol; 08134

4-Amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida

[723-46-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções diluídas de hidróxido de sódio.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 168 °C a 172 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfametoxazol SQR. As absorvâncias das soluções em 257 nm diferem, no máximo, 2,0%.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução* (2), obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução* (3).

D. Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 2 M. A solução obtida satisfaz à reação de amina aromática primária (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Alcalinidade. Adicionar 25 mL de água a 1,25 g de amostra finamente pulverizada. Aquecer à 70 °C por cinco 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. No máximo, 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para mudar a cor do indicador.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia, água, nitrometano e dioxano (3:5:40:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 5 mL. Dissolver em mistura de amônia e álcool metílico (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 álcool metílico (2:48).

Solução (3): transferir 20 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 5 mL, dissolver em 3 mL de mistura de amônia e álcool metílico (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 álcool metílico (2:48).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 105 °C. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (4)* (0,5%).

Sulfanilamida e ácido sulfanílico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool etílico, *n*-heptano, clorofórmio e ácido acético glacial (25:25:25:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (3)* e 25 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 0,1 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com álcool metílico.

Solução (2): dissolver 20 mg de sulfanilamida SQR e 20 mg de ácido sulfanílico em 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume para balão volumétrico de 100 mL com álcool metílico. Transferir 2 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com álcool metílico.

Solução (3): transferir 0,1 g de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 0,1 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar. Pulverizar a placa com reagente de Erlich modificado. Os fatores de retenção (R_f) são: 0,7 para o sulfametoxazol, 0,5 para a sulfanilamida e 0,1 para o ácido sulfanílico. Nenhuma mancha de ácido sulfanílico e de sulfanilamida no cromatograma da *Solução (1)* não é mais intensa que a correspondente no cromatograma da *Solução (2)* (0,2%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por quatro horas, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1)*, Método 2. Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em mistura de 20 mL de ácido acético glacial e 40 mL de água e adicionar 15 mL de ácido clorídrico. Resfriar a 15 °C. Titular imediatamente com nitrito de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,328 mg de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) e trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$).

IDENTIFICAÇÃO

A. Filtrar a camada aquosa reservada no método **A.** de *Doseamento*. Adicionar, gota a gota, quantidade suficiente de ácido clorídrico 2 M para acidificar e extrair com 50 mL de éter etílico. Lavar a camada etérea com 10 mL de água, misturar com 5 g de sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o filtrado até secar. Dissolver o resíduo em volume mínimo de carbonato de sódio anidro a 5% (p/v), adicionar, gota a gota, ácido clorídrico M até precipitação e filtrar. Lavar o precipitado com água e secar a 105 °C, até peso constante. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, previamente dessecado, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxazol SQR.

B. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima para funil de separação, adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Extrair com quatro porções de 50 mL de clorofórmio, lavando cada extrato com duas porções de 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e com 10 mL de água. Agitar com 5 mg de sulfato de sódio anidro, filtrar e secar a 105 °C, até peso constante. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, previamente dessecado, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de trimetoprima SQR.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool isopropílico e dietilamina (60:50:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 4 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 8 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com álcool metílico. Homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 0,4 mg/mL de trimetoprima SQR em álcool metílico.

Solução (3): preparar solução a 2 mg/mL de sulfametoxazol SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao sulfametoxazol e à trimetoprima, obtidas com a *Solução (1)*, correspondem em posição, cor e intensidade àsquelas obtidas com a *Solução (2)* e a *Solução (3)*, respectivamente.

D. Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, correspondem àsquelas dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método C. de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, utilizar alíquota do meio de dissolução como *Solução amostra* e proceder conforme descrito no método C. de *Doseamento*, realizando diluições, se necessário.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) 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 (5.2.20.1). No máximo, 3,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar os métodos A. e B. ou, unicamente, o método C., descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir, quantitativamente, a solução para funil de separação, extrair com quatro porções de 50 mL de clorofórmio, lavando cada extrato com 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Reservar a camada aquosa para o teste A. de *Identificação*. Reunir os extratos clorofórmicos e extrair com quatro porções de 60 mL de ácido acético M. Reunir os extratos ácidos, lavá-los com 5 mL de clorofórmio e diluir o extrato aquoso para 250 mL com ácido acético M. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de ácido acético M e completar o volume com água. Preparar solução padrão de trimetoprima SQR a 0,002% (p/v) utilizando ácido acético 0,1 M como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando ácido acético 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 204$, em 271 nm.

B. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de sulfametoxazol e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Sulfametoxazol*.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 1400 mL de água, 400 mL de acetonitrila e 2 mL de trietilamina em balão volumétrico de 2000 mL. Ajustar o pH para $5,9 \pm 0,1$ 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 0,16 g de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: preparar uma solução de modo a obter concentração de sulfametoxazol SQR a 1,6 mg/mL e de trimetoprima SQR a 0,32 mg/mL em álcool metílico. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução contendo sulfametoxazol a 160 µg/mL e trimetoprima a 32 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são de 1,0 para trimetoprima e 1,8 para sulfametoxazol. A resolução entre os picos de sulfametoxazol e trimetoprima é, no mínimo, 5,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) e de trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFAMETOXAZOL E 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

O teste **A.** refere-se à identificação da trimetoprima e o teste **B.** refere-se à identificação do sulfametoxazol. O teste de identificação **D.** pode ser omitido se for realizado o teste **C.**

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 na monografia de Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos.

B. Utilizar a camada aquosa obtida no teste **A.** de Identificação e proceder conforme descrito no teste **A.** de Identificação na monografia de Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico e dimetilformamida (100:10:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): adicionar 20 mL de álcool metílico à quantidade de 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): solução de sulfametoxazol SQR a 20 mg/mL em álcool metílico.

Solução (3): solução de trimetoprima SQR a 4 mg/mL em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído. As manchas referentes ao sulfametoxazol e trimetoprima com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àsquelas obtidas com a *Solução (2)* e a *Solução (3)*.

D. Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de Doseamento, correspondem àsquelas dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de produto de degradação da trimetoprima. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool metílico 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 volume de suspensão oral equivalente a 40 mg de trimetoprima para funil de separação. Extrair com três porções de 25 mL de mistura de clorofórmio e álcool metílico (8:2).

Reunir os extratos clorofórmicos em béquer e evaporá-los em banho-maria até secura. Dissolver o resíduo em 2 mL do mesmo solvente.

Solução (2): preparar solução a 20 mg/mL de trimetoprima SQR em mistura de clorofórmio e álcool metílico (8:2).

Solução (3): diluir volume da *Solução (2)* em mistura de clorofórmio e álcool metílico (8:2) de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver 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 de aproximadamente 0,3 e 0,5, é, no máximo, em tamanho e intensidade, igual àquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

Limite de sulfanilamida, ácido sulfanílico e sulfametoxazol N₄-glucosídeo. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool etílico e álcool metílico (95:5), heptano, clorofórmio e ácido acético glacial (25:25:25:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume de 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 álcool metílico. Agitar durante três minutos e completar volume com o mesmo solvente. Filtrar.

Solução (2): transferir 20 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 1 mL de hidróxido de amônio e completar volume com álcool metílico.

Solução (3): transferir 10 mg de sulfanilamida SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar volume com álcool metílico. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar volume com álcool metílico.

Solução (4): transferir 10 mg de ácido sulfanílico SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com álcool metílico. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com álcool metílico.

Solução (5): transferir 3 mg de sulfametoxazol N₄-glucosídeo SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar volume com álcool metílico.

Desenvolver cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com reagente de Erlich modificado e deixar em repouso durante 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, são, no máximo, em tamanho e intensidade, iguais às manchas obtidas nos cromatogramas com as *Soluções (3)*, *(4)* e *(5)*, respectivamente, correspondendo a, no máximo, 0,5% de sulfanilamida, 0,3% de ácido sulfanílico e 3,0% de sulfametoxazol N₄-glucosídeo.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14)*. Proteger as soluções da luz.

Procedimento para o sulfametoxazol: 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 seis porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e reservá-los para o *Procedimento para a trimetoprima*. Transferir a solução aquosa para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 4 mL de ácido clorídrico 0,5 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,1% (p/v). Deixar em repouso, em banho de gelo, durante 10 minutos. Adicionar 2 mL de sulfamato de amônio a 0,5% (p/v) e deixar em repouso durante 10 minutos. Adicionar 1 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etileno-diamina a 0,1% (p/v), deixar em repouso durante 10 minutos e completar o volume com água. Para o preparo da solução padrão, transferir 50 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 50 mL, contendo 2,5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, e completar o volume com água. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume 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 ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

Procedimento para a trimetoprima: extrair a solução clorofórmica reservada no *Procedimento para sulfametoxazol* com quatro porções de 20 mL de ácido acético 1 M. Reunir os extratos aquosos, lavá-los com 5 mL de clorofórmio e diluí-los para 100 mL com ácido acético 1 M. Transferir 2 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido acético 1 M e completar o volume com água, de modo a obter solução a 0,0016% (p/v). Preparar solução de trimetoprima SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando ácido acético 1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade 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, em ácido acético 1 M.

B. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* na monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,16 g de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de álcool metílico. Deixar em banho de ultrassom durante 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 *Fase móvel*. Homogeneizar.

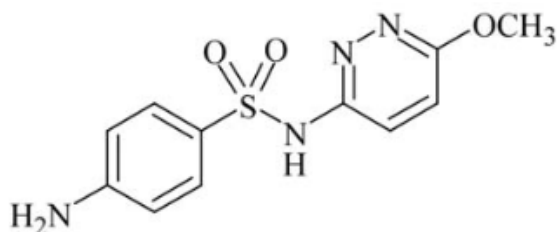
Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) e trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$) na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFAMETOXIPIRIDAZINA
Sulfamethoxypyridazinum

$C_{11}H_{12}N_4O_3S$; 280,30
sulfametoxipiridazina; 08136
4-Amino-*N*-(6-metoxi-3-piridazinil)-benzenossulfonamida
[80-35-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{11}H_{12}N_4O_3S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco a branco-amarelado.

Solubilidade. Muito solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Facilmente solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 182 °C a 183 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de sulfametoxipiridazina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz à reação de amina aromática primária (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Aquecer 1 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono em torno de 70 °C por cinco minutos, resfriar a 20 °C e filtrar. A alíquota de 25 mL do filtrado requer, para neutralização, no máximo, 0,35 mL de hidróxido de sódio 0,1 *M*.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo, 0,5%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 *M* SV equivale a 28,030 mg de $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

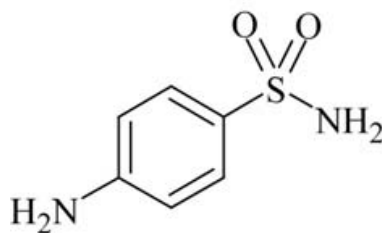
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

SULFANILAMIDA
Sulfanilamidum

$C_6H_8N_2O_2S$; 172,20
sulfanilamida; 08141
4-Aminobenzenossulfonamida
[63-74-1]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_6H_8N_2O_2S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou branco amarelado.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 164,5 °C a 166 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfanilamida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Dissolver 5 mg da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A solução, sem acidificação, satisfaz às reações para amina aromática primária (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Aquecer a cerca de 70 °C, durante cinco minutos, 1 g da amostra em 50 mL de água destilada, recentemente fervida. Resfriar em banho de gelo por 15 minutos e filtrar. Adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI em 20 mL do filtrado. No máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 M são necessários para neutralizar a amostra.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 17,220 mg de $C_6H_8N_2O_2S$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

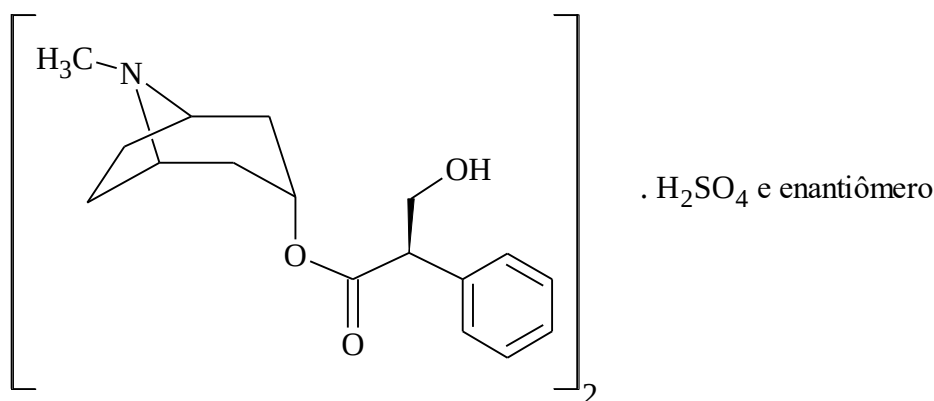
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

SULFATO DE ATROPINA*Atropini sulfas* $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$; 676,82

sulfato de atropina; 00935

Sulfato do éster (3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico do ácido α -(hidroximetil)benzenoacético (1:2)

[55-48-1]

 $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$; 694,84

sulfato de atropina monohidratado; 11393

Sulfato do éster (3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico do ácido α -(hidroximetil)benzenoacético hidratado (1:2:1)

[5908-99-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Cristais incolores ou pó cristalino branco, eflorescente ao ar seco, lentamente alterado pela luz. Funde em temperatura não inferior a 187 °C (5.2.2), determinada imediatamente após dessecação da amostra a 120 °C por quatro horas.

Solubilidade. Muito solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e em glicerina.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **C.**, **D.** e **E.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.**, **B.** e **F.**

A. Dissolver 50 mg da amostra em 25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio M e extrair com duas porções de 10 mL de éter etílico. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com 5 mL de éter etílico e evaporar o filtrado em temperatura ambiente. Secar o resíduo sobre sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de atropina SQR.

B. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em cor, tamanho e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*.

C. A 1 mg da amostra, adicionar 0,2 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar até secar em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 mL de acetona e adicionar 0,1 mL de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em álcool metílico. Produz-se coloração violeta.

D. Dissolver aproximadamente 25 mg da amostra em 5 mL de água, acidificar com ácido clorídrico 2 M e adicionar 1 mL de iodobismutato de potássio aquo-acético. 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) satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 4,5 a 6,2. Determinar em solução a 2% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, água e solução concentrada de amônio (90:7:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir:

Solução (1): solução a 2% (p/v) da amostra em álcool metílico.

Solução (2): solução a 0,02% (p/v) da amostra em álcool metílico.

Solução (3): solução a 0,01% (p/v) da amostra em álcool metílico.

Solução (4): solução a 2% (p/v) de sulfato de atropina SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar a temperatura de 100 °C a 105 °C, por 15 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR até aparecimento das manchas. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* (1,0%) e não mais que uma mancha é mais intensa do que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

Limite de apotatropina. Preparar solução a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 245 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. O valor da absorvância é de, no máximo, 0,4 (0,5%).

Hiosciamina. Dissolver 1,25 g, pesados com exatidão, em água, para volume final de 25 mL. Determinar a rotação óptica (5.2.8) da solução, a 25 °C. A rotação observada, em graus, multiplicada por 200 e dividida pelo comprimento do tubo polarimétrico usado, em mm, está entre -0,60° e +0,05°.

Água (5.2.20.1). No máximo, 4,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da substância. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5.)*. Dissolver cerca de 1 g da amostra dessecada, pesada com exatidão, em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 67,682 mg de $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Midriático e adjuvante de anestésicos gerais.

SULFATO DE ATROPINA MONOIDRATADO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Utilizar volume da amostra equivalente a 10 mg de sulfato de atropina, adicionar 4 mL de hidróxido de sódio *M* e extrair com duas porções de 10 mL de éter etílico. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com 5 mL de éter etílico e evaporar o filtrado em temperatura ambiente. Secar o resíduo sobre sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de sulfato de atropina SQR.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, acetona e dietilamina (50:40:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

Solução (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 álcool etílico, deixar em repouso e utilizar o sobrenadante.

Solução (2): solução de sulfato de atropina SQR a 0,5% (p/v) em álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 105 °C durante 20 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. A mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em tamanho, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *Solução (2)*.

C. Evaporar, até a secura, volume da solução injetável equivalente a 1 mg de sulfato de atropina. Adicionar ao resíduo 0,2 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar até a secura em banho-maria. Forma-se resíduo amarelo. Após esfriar, adicionar 2 mL de acetona e 0,2 mL de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em álcool metílico. Desenvolve-se coloração violeta.

D. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,0 a 6,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 55,6 UE/mg de sulfato de atropina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Tampão acetato: dissolver o equivalente a 6,8 g de acetato de sódio em água, adicionar 2,9 mL de ácido acético glacial e completar o volume com água para 1000 mL.

Fase móvel: transferir 5,1 g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 50 mL de acetonitrila e completar o volume com *Tampão acetato*. Ajustar o pH para $5,5 \pm 0,1$, com hidróxido de sódio 5 M.

Solução amostra: transferir volume da amostra equivalente a cerca de 2 mg de sulfato de atropina para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de atropina SQR e diluir com água de modo a obter concentração equivalente a 80 µg/mL de sulfato de atropina.

Solução de resolução: diluir um volume de solução aquosa de ácido *p*-hidroxibenzoico 2,5 µg/mL com quatro volumes da *Solução padrão*.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são 1,0 para sulfato de atropina e 1,6 para o ácido *p*-hidroxibenzoico. A resolução entre os picos do ácido *p*-hidroxibenzoico e do sulfato de atropina é, no mínimo, 2,2. Injetar replicatas de 100 µL da *Solução amostra*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos obtidos é, no máximo, 1,5%

Procedimento: injetar separadamente, 100 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE BÁRIO

Barii sulfas

BaSO₄; 233,39
sulfato de bário; 08162
Sal de bário do ácido sulfúrico (1:1)
[7727-43-7]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 100,5% de BaSO₄.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, branco, denso ou cristalino. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em solventes orgânicos. Levemente solúvel em ácidos e em soluções alcalinas.

IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar 0,5 g da amostra, 2 g de carbonato de sódio anidro e 2 g de carbonato de potássio anidro. Aquecer a mistura em cadinho até completa fusão. Acrescentar água quente e filtrar. Acidificar o filtrado com ácido clorídrico. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

B. Lavar o resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com água. Dissolver em ácido acético 5 M. Satisfaz às reações do íon bário (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 10,0. Determinar em suspensão aquosa da amostra a 10% (p/p).

Limite de sulfetos. Em erlenmeyer de 500 mL adicionar 10 g da amostra e 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M. Fixar um papel de filtro na parte superior do erlenmeyer. Umedecer a área central do papel de filtro com 0,15 mL de acetato de chumbo SR. Ferver brandamente a mistura por 10 minutos. Qualquer escurecimento produzido no papel de filtro não é mais intenso que aquele produzido pelo padrão, contendo 5 µg de sulfeto em 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M e tratado de maneira similar. No máximo, 0,00005% (0,5 ppm).

Limite de substâncias solúveis em ácido. Resfriar a mistura obtida em *Sulfetos* e adicionar água até restituir o volume inicial. Filtrar em papel de filtro previamente lavado com mistura de 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M e 90 mL de água. Se necessário, filtrar novamente as primeiras porções, até obter um filtrado límpido. Evaporar 50 mL do filtrado até secura, em banho-maria, e adicionar duas gotas de ácido clorídrico e 10 mL de água quente. Filtrar novamente em papel de filtro, preparado como descrito acima e lavar o papel de filtro com 10 mL de água quente, recolhendo o filtrado em recipiente tarado. Evaporar o filtrado, juntamente com as lavagens, até secura, em banho-maria. Secar o resíduo em estufa a 105 °C, por uma hora. No máximo, 0,3% (15 mg).

Limite de sais de bário solúveis. Adicionar 10 mL de água ao resíduo obtido em *Substâncias solúveis em ácido*. Filtrar em papel de filtro previamente lavado com 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M e adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico M. Qualquer turbidez desenvolvida dentro de 30 minutos não é mais intensa que aquela produzida pelo padrão, contendo 50 µg de bário em 10 mL de água e 0,5 mL de ácido sulfúrico M, tratado de maneira similar. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Aquecer à ebulição 8,33 g da amostra com 50 mL de ácido acético 4% (v/v) por 10 minutos. Diluir para 50 mL com água e filtrar. Utilizar 12 mL do filtrado. Preparar a solução padrão utilizando a solução de chumbo (10 ppm de Pb). No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em 1 g da amostra. Incinerar em mufla a $600\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ até peso constante. No máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,6 g da amostra em cadinho de platina previamente tarado. Adicionar 10 g de carbonato de sódio anidro e homogeneizar. Fundir até a obtenção de líquido viscoso claro e aquecer por mais 30 minutos. Resfriar, colocar o cadinho em béquer de 500 mL, adicionar 250 mL de água, agitar e aquecer o conjunto para remover o sólido fundido. Recolher o cadinho e lavar com água, coletando as águas de lavagem no béquer. Lavar o interior do cadinho com 2 mL de ácido acético 5 M e, em seguida, lavar com água, coletando novamente as porções no béquer. Continuar a aquecer o béquer, sob agitação, até que o sólido fundido se desintegre. Resfriar em banho de gelo. Deixar em repouso até decantação do sólido. Filtrar o sobrenadante em papel de filtro (Whatman nº. 40 ou equivalente), evitando que o precipitado passe para o papel de filtro. Lavar o precipitado com duas porções de 10 mL de solução resfriada de carbonato de sódio anidro a 2% (p/v), agitar e aguardar a decantação do sólido. Filtrar o sobrenadante, utilizando o mesmo papel de filtro, sem transferir o precipitado. Lavar o papel de filtro com cinco porções de 1 mL de ácido clorídrico SR e, em seguida, lavar com água, recolhendo o filtrado no béquer, contendo o precipitado de carbonato de bário. Adicionar ao béquer 100 mL de água, 5 mL ácido clorídrico, 10 mL de acetato de amônio a 40% (p/v), 25 mL de dicromato de potássio a 10% (p/v) e 10 g de ureia. Cobrir o béquer com vidro de relógio e aquecer a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ por, no mínimo, 16 horas. Filtrar ainda quente, utilizando funil de vidro sinterizado de porosidade fina e previamente tarado. Transferir todo o precipitado, com auxílio de um bastão de vidro, com a ponta emborrachada. Lavar o precipitado com dicromato de potássio a 0,5% (p/v) e, em seguida, lavar com 20 mL de água. Secar a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ por duas horas, resfriar e pesar. A massa de cromato de bário obtida, multiplicada por 0,9213, equivale à massa de BaSO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Agente diagnóstico para meio de contraste.

SULFATO DE CÁLCIO

Calcii sulfas

CaSO₄; 136,14
sulfato de cálcio; 08164
Sal de cálcio do ácido sulfúrico (1:1)
[7778-18-9]

CaSO₄.2H₂O; 172,17
sulfato de cálcio di-hidratado; 08165
Sal de cálcio do ácido sulfúrico hidratado (1:1:2)
[10101-41-4]

O sulfato de cálcio pode ser anidro ou di-hidratado. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de CaSO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Agitar, durante cinco minutos, 1,5 g da amostra com 15 mL de água isenta de dióxido de carbono. Deixar em repouso durante cinco minutos e filtrar. A 10 mL do filtrado acrescentar 0,1 mL de fenolftaleína SI e 0,25 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha. Acrescentar 0,30 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A solução torna-se incolor. Acrescentar 0,2 mL de vermelho de metila SI. Desenvolve-se coloração laranja-avermelhada.

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver, aquecendo a 50 °C durante cinco minutos, 1 g da amostra em 50 mL de ácido clorídrico a 10% (v/v). Resfriar e proceder conforme descrito em *Método visual*, utilizando 15 mL dessa solução. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Utilizar *Método I*. Dissolver 0,1 g da amostra em 8 mL de ácido clorídrico 3 M. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (10 ppm Fe)*. No máximo, 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Misturar 2 g da amostra com 20 mL de água, adicionar 25 mL de ácido clorídrico 3 M e aquecer à ebulição para total dissolução da amostra. Resfriar e adicionar hidróxido de amônio até pH 7,0. Filtrar, reduzir o volume do filtrado a 25 mL e filtrar novamente, se necessário, para obter solução. No máximo, 0,001% (10 ppm)

Perda por ignição (5.2.9.2). Determinar em temperatura mínima de 250 °C, até peso constante. Para a forma di-hidratada, a perda está compreendida entre 19,0% e 23,0%. Para a forma anidra, no máximo, 1,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 120 mL de água. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Cálcio*, utilizando edetato dissódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 13,614 mg de CaSO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

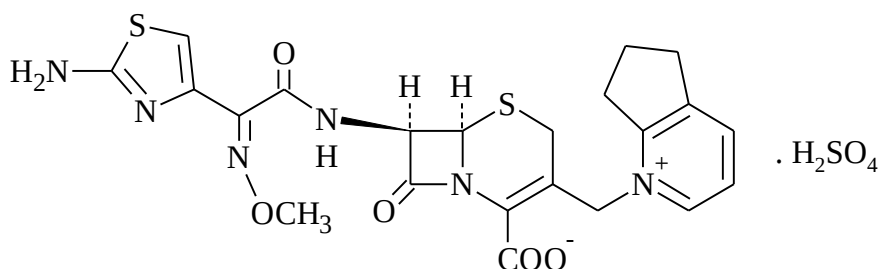
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CATEGORIA

Adjuvante.

SULFATO DE CEFPIROMA*Cefpiromum sulfas*C₂₂H₂₂N₆O₅S₂.H₂SO₄; 612,65

sulfato de cefpiroma; 01887

Sulfato de [6R-[6α,7β(Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-tiazolil)(metóxi-imino)acetil]amino]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4,2,0]octo-2-en-3-il]metil]-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridinium.
[98753-19-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₂₂H₂₂N₆O₅S₂.H₂SO₄, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou amarelo-pálido.

Solubilidade. Solúvel em água, em álcool etílico e em álcool metílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -27 a -32, em relação à substância anidra. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C. Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se for realizado o teste A.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 60 °C, sob pressão reduzida, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de sulfato de cefpiroma SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0015% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de sulfato de cefpiroma SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 1,6 a 2,6. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Utilizar a *Solução amostra*.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente, é, no máximo, 1,0% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,3% da área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração por membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,1 UE/mg de sulfato de cefpiroma.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 30 mg da amostra e dissolver em ácido clorídrico 0,1 M. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em 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 271 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{22}H_{22}N_6O_5S_2 \cdot H_2SO_4$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C, fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e álcool metílico (70:30).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, cerca de 30 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: preparar uma solução a 12 µg/mL de sulfato de cefpiroma SQR em água.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{22}H_{22}N_6O_5S_2 \cdot H_2SO_4$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, com exatidão, cerca de 24 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de água. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,36 µg/mL, 0,72 µg/mL e 1,44 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de sódio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 24 mg de sulfato de cefpiroma SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de água. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir para obter concentrações de 0,36 µg/mL, 0,72 µg/mL e 1,44 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de sódio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de sulfato de cefpiroma por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

SULFATO DE CEFPIROMA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém sulfato de cefpiroma equivalente a, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de cefpiroma ($C_{22}H_{22}N_6O_5S_2$).

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. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 60 °C, sob pressão reduzida, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de sulfato de cefpiroma SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0012% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de sulfato de cefpiroma SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

pH (5.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Utilizar a *Solução amostra*.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico do solvente é, no máximo, 1,5% da área sob o pico principal. Nenhuma área é maior que 0,5% da área sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Água (5.2.20.1). No máximo, 2,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração por membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,1 UE/mg de cefpiroma.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, o equivalente a 24 mg de cefpiroma e dissolver em ácido clorídrico 0,1 M. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0012% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{22}H_{22}N_6O_5S_2$ no pó para solução injetável a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura de 25 °C, fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água e álcool metílico (70:30).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, quantidade de amostra equivalente a 25 mg de cefpiroma para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução padrão: preparar uma solução a 10 μ g/mL de cefpiroma SQR em água.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefpiroma ($C_{22}H_{22}N_6O_5S_2$) no pó para solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: misturar os conteúdos de 10 unidades. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cefpiroma para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de água. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, para obter concentrações de 0,3 μ g/mL, 0,6 μ g/mL e 1,2 μ g/mL, utilizando *Tampão fosfato de sódio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 20 mg de cefpiroma SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de água. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, para obter concentrações de 0,3 μ g/mL, 0,6 μ g/mL e 1,2 μ g/mL, utilizando *Tampão fosfato de sódio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar*

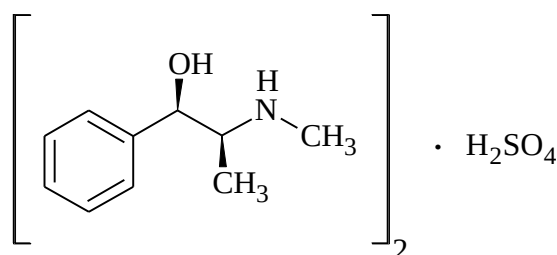
(5.5.3.3.1), utilizando cilindros, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em μg de cefpiroma por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

SULFATO DE EFEDRINA*Ephedrini sulfas* $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$; 428,54

sulfato de efedrina; 03311

Sulfato de (αR)- α -[(1S)-1-(metilamino)etil] benzenometanol (1:2)

[134-72-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó fino ou cristais brancos, escurece quando exposto à luz. Temperatura de fusão (5.2.2): cerca de 245 °C, com decomposição.

Solubilidade. Muito solúvel em água e pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -32 a -30, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas observadas em espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 1 g em 20 mL de água destilada e adicionar uma gota de vermelho de metila SI. Se a solução ficar vermelha ou rosa, deve mudar para amarela, pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M. Se ficar amarela, deve mudar para vermelha pela adição de, no máximo, 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,04 M.

Cloretos (5.3.2.1). No máximo, 0,15% (1500 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por três horas. No máximo, 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da substância. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,3 g da amostra, pesada com exatidão, para um funil de separação e dissolver em 10 mL de água, adicionar 3 g de cloreto de sódio e 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Agitar os extratos clorofórmicos reunidos com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio e filtrar através de algodão embebido com clorofórmio. Extrair a camada aquosa com 10 mL de clorofórmio e reunir ao extrato clorofórmico. Adicionar vermelho de metila SI e titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV. Efetuar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 21,427 mg de $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adrenérgico (broncodilatador).

SULFATO DE EFEDRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Misturar 1 mL da amostra com 5 mL de álcool etílico e evaporar em banho-maria. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas observadas no espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 4,5 a 7,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 1,7 UE/mg de sulfato de efedrina.

DOSEAMENTO

Transferir quantitativamente o equivalente a 250 mg de sulfato de efedrina para um funil de separação. Adicionar 10 mL de água, 3 g de cloreto de sódio, 5 mL de hidróxido de sódio *M* e extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos, agitar com 10 mL da solução saturada de cloreto de sódio e filtrar através de algodão embebido com clorofórmio. Separar as fases e adicionar 10 mL de clorofórmio à fase aquosa. Reunir os extratos clorofórmicos, adicionar vermelho de metila *SI* e titular com ácido perclórico 0,1 *M SV* em dioxano. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M SV* equivale a 21,427 mg de $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Sulfato de estreptomicina pó para solução injetável é o pó estéril de sulfato de estreptomicina para ser reconstituído em água para injeção. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 mg do pó em 5 mL de água, adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M* e aquecer em banho-maria por cinco minutos. Esfriar e adicionar 2 mL de uma solução de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Produz-se coloração violeta.

B. Dissolver 0,1 g do pó da amostra em 2 mL de água, adicionar 1 mL de uma solução de 1-naftol a 10% (p/v) em álcool etílico e 2 mL de solução aquosa de hipoclorito de sódio a 2% (p/v). Produz-se coloração avermelhada.

C. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

pH (5.2.19). 5,0 a 8,0. Determinar após reconstituição com diluente.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 100 mg da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida (não excedendo a 5 mmHg), por três horas. No máximo, 5,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 0,25 UE/mg de estreptomicina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

Nota: para realização dos testes a seguir, utilizar amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar solução amostra e solução padrão a 0,2% (p/v) em água. Transferir 5 mL de cada solução, separadamente, para balões volumétricos de 25 mL. Adicionar a cada balão 1 mL de hidróxido de sódio *M* e aquecer por quatro minutos em banho-maria fervente. Resfriar em água gelada até a temperatura ambiente. Adicionar, a cada balão, 2 mL de solução de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Completar o volume com água, homogeneizar e deixar em repouso por 10 minutos. Preparar o branco em paralelo, adicionando 5 mL de água em balão volumétrico de 25 mL e proceder conforme descrito anteriormente, a partir de “Adicionar a cada balão 1 mL...”. Medir as absorvâncias das soluções em 520 nm (5.2.14), utilizando o branco para ajuste do zero.

Calcular a potência em $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina $\text{C}_{12}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$ na amostra a partir das leituras obtidas e da potência do padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, após reconstituir o conteúdo dos frascos, conforme indicado pelo produtor.

Micro-organismo: Bacillus subtilis ATCC 6633.

Solução amostra: pesar quantidade equivalente da amostra e diluir com o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de forma a obter solução contendo 1 mg/mL de base. Diluir com o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções nas faixas de concentração de 2,0 $\mu\text{g/mL}$, 1,0 $\mu\text{g/mL}$ e 0,5 $\mu\text{g/mL}$.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de estreptomicina SQR em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir sucessivamente com o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções nas faixas de concentração de 2,0 $\mu\text{g/mL}$, 1,0 $\mu\text{g/mL}$ e 0,5 $\mu\text{g/mL}$.

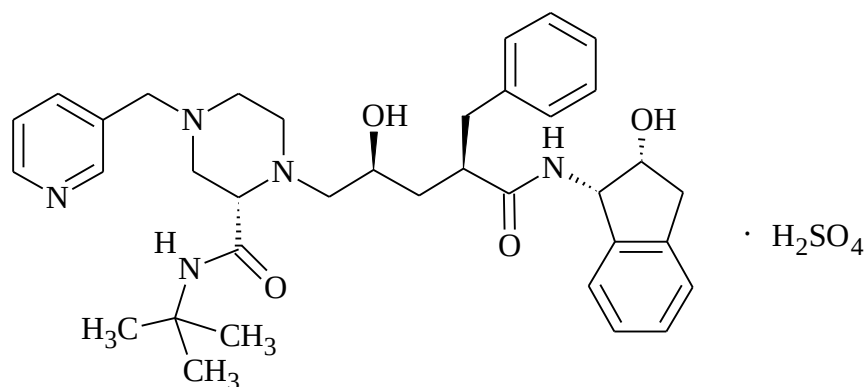
Procedimento: adicionar 20 mL de meio base número 5 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo número 5 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade, em mg de estreptomicina ($\text{C}_{12}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$) no pó para solução injetável, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade e à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE INDINAVIR*Indinaviri sulfas*C₃₆H₄₇N₅O₄·H₂SO₄; 711,88

sulfato de indinavir; 04883

Sulfato de 2,3,5-tridesoxi-*N*-[(1*S*,2*R*)-2,3-di-hidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il]-5-[(2*S*)-2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-4-(3-piridinilmetil)-1-piperazinil]-2-(fenilmetil)-*D*-eritro-pentonamida (1:1)

[157810-81-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C₃₆H₄₇N₅O₄·H₂SO₄ e, no mínimo, 13,2% e, no máximo, 14,4% de sulfato, em relação à substância anidra e isenta de álcool etílico.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó amorfo, branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em álcool metílico, muito pouco solúvel em acetonitrila.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 150 °C a 154 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): entre +122 e +129, em solução aquosa a 1% (p/v), em relação à substância anidra e isenta de álcool etílico. Realizar a leitura a 25 °C, em comprimento de onda de 365 nm.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de indinavir SQR.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,004% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos em 210 nm e 260 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfato de indinavir SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. A solução da amostra a 0,5% (p/v) satisfaz às reações do íon sulfato (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Conteúdo de álcool etílico. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (**5.2.17.5**). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chama; coluna cromatográfica de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polietilenoglicol, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 45 °C, temperatura do injetor de 260 °C e temperatura do detector de 280 °C; utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 10 mL/minuto. Ao final de cada corrida, a temperatura da coluna é aumentada para 230 °C e mantida por 18 minutos.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, 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, quantitativamente, cerca de 6,5 mL de álcool etílico absoluto para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com dimetilsulfóxido e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com dimetilsulfóxido. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de álcool etílico na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. Entre 5,0% e 8,0%.

Pureza cromatográfica. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Eluente A: dissolver 0,54 g de fosfato de potássio monobásico e 2,79 g de fosfato de potássio dibásico em 2000 mL de água.

Eluente B: acetonitrila.

Diluyente: mistura do *Eluente A* e *Eluente B* (50:50).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente linear
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente linear
47 – 52	80	20	isocrática

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e dissolver em 70 mL de *Diluyente*. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar, obtendo solução a 500 µg/mL.

Solução (2): preparar solução de sulfato de indinavir SQR a 500 µg/mL em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução* (2). A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos/metro. O fator de retenção para o pico do indinavir está compreendido entre 3,0 e 6,0. O fator de cauda é, no máximo, 2,0.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução* (1), registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Não considerar os picos relativos aos solventes. A área sob qualquer pico individual, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 0,1% da área total sob os picos obtidos. A soma das áreas sob todos os picos, exceto a sob o pico principal, é, no máximo, 0,5% da área total sob os picos obtidos.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 1,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Sulfato.

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra, transferir para béquer e dissolver em 60 mL de mistura de álcool metílico 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 potenciometricamente. Cada mL de nitrato de chumbo 0,1 M SV equivale a 9,604 mg de sulfato.

Sulfato de indinavir.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão fosfato de dibutilamônio: dissolver 3 g de ácido fosfórico e 1,7 mL de dibutilamina em 900 mL de água. Ajustar o pH em $6,5 \pm 0,5$ com hidróxido de sódio M.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato de dibutilamônio* e acetonitrila (55:45).

Solução amostra: transferir, quantitativamente, 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 banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: preparar solução de sulfato de indinavir SQR a 0,58 mg/mL em *Fase móvel*, equivalente a 0,5 mg de indinavir por mililitro.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 4000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegido da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

SULFATO DE MAGNÉSIO

Magnesi sulfas

MgSO₄; 120,36
sulfato de magnésio; 08167
Sal de magnésio do ácido sulfúrico (1:1)
[7487-88-9]

MgSO₄.7H₂O; 246,47
sulfato de magnésio heptaidratado; 08168
Sal de magnésio do ácido sulfúrico hidratado (1:1:7)
[10034-99-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de MgSO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, cristalino, ou cristais incolores brilhantes.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, muito solúvel em água quente, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 5 g da amostra em água e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* adicionar uma gota de vermelho de fenol SI. No máximo, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para mudar a cor do indicador.

Arsênio (5.3.2.5). Determinar em 15 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo, 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 1,2 g da amostra. No máximo, 0,03% (300 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Determinar em 5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Proceder conforme descrito em *Método I*, utilizando 10 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo, 0,001% (10 ppm).

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por duas horas, e então incinerar em mufla a 450 °C ± 25 °C, até peso constante. Entre 45,0% e 52,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Magnésio*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,45 g da amostra. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 12,036 mg de MgSO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

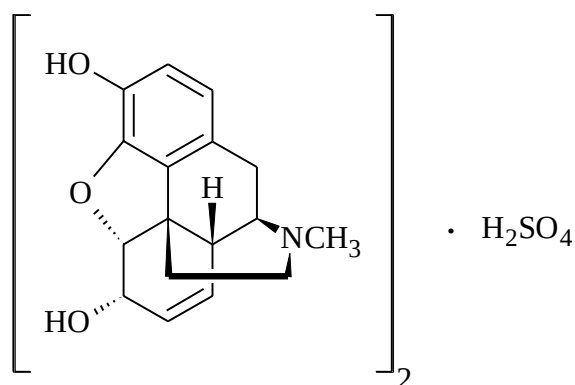
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Laxante osmótico; utilizado em terapia eletrolítica

SULFATO DE MORFINA*Morphini sulfas* $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$; 668,76

sulfato de morfina; 06114

Sulfato de (5 α ,6 α)-7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinano-3,6-diol (1:2)

[64-31-3]

 $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$; 758,83

sulfato de morfina pentaidratada; 09532

Sulfato de (5 α ,6 α)-7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinano-3,6-diol hidratado (1:2:5)

[6211-15-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO**Características físicas.** Pó cristalino branco.**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.**Constantes físico-químicas.**

Rotação óptica específica (5.2.8): -107 a -110, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.**, **C.**, **D.** e **E.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.** Os testes de identificação **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **E.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 145 °C por uma hora e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de morfina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra a 0,01% (p/v) preparada em água, há máximo de absorção em 285 nm, idêntico ao espectro de solução similar de sulfato de morfina SQR.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

D. Em cápsula de porcelana, adicionar, a 1 mg da amostra, 0,5 mL de solução de formaldeído. Desenvolve-se coloração púrpura, que se torna violeta.

E. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

F. Satisfaz às reações para alcaloide (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 2% (p/v) da amostra em água é límpida.

Acidez. A 10 mL da preparação descrita em *Aspecto da preparação*, adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI. São necessários, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M para desenvolver coloração amarela.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia, acetona, álcool etílico, água e tolueno (2,5:32,5:24,5:10,5:35), como fase móvel. Aplicar à placa, separadamente, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e álcool etílico (1:1).

Solução (2): dissolver 25 mg de fosfato de codeína em 5 mL da *Solução (1)*, diluir 0,2 mL dessa solução para 10 mL em mistura de água e álcool etílico (1:1).

Solução (3): diluir 0,1 mL da *Solução (1)* para 20 mL, com mistura de água e álcool etílico (1:1).

Solução (4): diluir 2 mL da *Solução (3)* para 5 mL, com mistura de água e álcool etílico (1:1).

Solução (5): diluir 2 mL da *Solução (3)* para 10 mL, com mistura de água e álcool etílico (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio SR e deixar secar ao ar por 15 minutos. Nebulizar com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) SR. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%). Nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* pode ser mais intensa do que a obtida com a *Solução (3)* (0,5%). No máximo, duas manchas obtidas com a *Solução (1)* podem ser mais intensas do que a obtida com a *Solução (4)* (0,2%). O teste só é válido se no cromatograma obtido com a *Solução (2)* existirem duas manchas claramente separadas e se a mancha obtida no cromatograma obtido com a *Solução (5)* estiver claramente visível.

Água (5.2.20.1). Determinar em 0,2 g da amostra. Entre 10,4% e 13,4%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 120 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 66,875 mg de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 284 nm; coluna de 300 mm e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver, quantitativamente, cerca de 0,73 g de heptanossulfonato de sódio em 720 mL de água. Adicionar 280 mL de álcool metílico e 10 mL de ácido acético glacial.

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,24 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,24 mg/mL.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. O tempo de retenção é de cerca de 6,0 minuto para o sulfato de morfina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a sob os picos. Calcular o teor de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico opioide.

SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar o equivalente a 20 mg de sulfato de morfina, adicionar 5 mL de água e agitar. Filtrar e adicionar ao filtrado 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração azul.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar o equivalente a 10 mg de sulfato de morfina e adicionar 10 mL de água. Filtrar e adicionar, a 5 mL do filtrado, 0,15 mL de ferricianeto de potássio a 1% (p/v) e 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se imediatamente coloração verde, que muda rapidamente para azul.

C. O pó triturado dos comprimidos deve satisfazer às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: tampão fosfato pH 6,5, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Proceder como descrito no método **B.** de *Doseamento*, salvo que o volume de injeção será de 200 µL. Calcular a quantidade de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ dissolvida no meio, comparando as respostas obtidas com a da solução de sulfato de morfina SQR, na concentração de 0,0033% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: no mínimo, 70% (Q) da quantidade declarada de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool etílico a 70% (v/v), tolueno, acetona e amônia 13,5 M (35:35:32,5:2,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar o equivalente a 25 mg de sulfato de morfina, a fim de obter uma solução a 1 mg/mL da amostra em álcool etílico.

Solução (2): dissolver quantidade suficiente de sulfato de codeína SQR na *Solução (1)*, a fim de obter uma solução de sulfato de codeína a 1 mg/mL. Retirar uma alíquota desta solução e dissolver em álcool etílico, a fim de obter uma solução de sulfato de codeína a 0,005 mg/mL.

Solução (3): transferir uma alíquota de 2 mL da *Solução (2)* e diluir em 5 mL de álcool etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR, e deixar secar ao ar por 15 minutos. Nebulizar com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v). As manchas correspondentes à codeína e à morfina apresentam coloração cinza azulada e rosa, respectivamente. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a da codeína, obtida com a *Solução (2)* (0,5%). Nenhuma outra mancha secundária obtida é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%) e, no máximo, duas manchas são mais intensas do que a obtida com a *Solução (3)* (0,2%). O teste somente é válido se no cromatograma obtido com a *Solução (2)* existirem duas manchas claramente separadas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de sulfato de morfina para 25 mL de água e 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Adicionar 1 g de sulfato de amônio e agitar mecanicamente até completa dissolução. Se necessário deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Adicionar 20 mL de álcool etílico e extrair com quantidades sucessivas de 40 mL, 20 mL, 20 mL e 20 mL de uma mistura de clorofórmio e álcool etílico (3:1). Lavar cada extrato com os mesmos 5 mL de água, filtrar e evaporar o solvente do filtrado. Dissolver o resíduo obtido em 10 mL de ácido clorídrico 0,05 *M* SV, ferver, resfriar e adicionar 15 mL de água. Titular o excesso de ácido clorídrico com hidróxido de sódio 0,05 *M* SV, utilizando vermelho de metila SI, como indicador. Cada mL de ácido clorídrico 0,05 *M* SV equivale a 18,971 mg de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ ou a 16,719 mg de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$.

B. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Sulfato de morfina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de morfina na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. O tempo de retenção é cerca de seis minutos para o sulfato de morfina. O desvio padrão relativo para as áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a sob os picos. Calcular a quantidade de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE MORFINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de acetona, álcool metílico e hidróxido de amônio (50:50:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em mistura de álcool metílico e água (1:1), de modo a obter solução a 0,05% (p/v).

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de morfina SQR em mistura de álcool metílico e água (1:1), de modo a obter solução a 0,05% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Evaporar até a secura, em banho-maria, um volume equivalente a 5 mg de sulfato de morfina. Dissolver o resíduo assim obtido em 5 mL de água e adicionar 0,15 mL de ferricianeto de potássio a 1% (p/v) e 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração cinza azulada, que muda rapidamente para azul.

D. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,5 a 6,5.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no teste de *Substâncias relacionadas* da monografia de *Sulfato de morfina comprimidos*. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

Solução (1): diluir o volume da solução injetável em mistura de álcool etílico e água (1:1), de modo a obter uma solução de sulfato de morfina a 1% (p/v).

Solução (2): dissolver quantidade suficiente de sulfato de codeína SQR na *Solução (1)*, obtendo uma solução de sulfato de codeína a 10 mg/mL. Retirar uma alíquota dessa solução e dissolver em mistura de álcool etílico e água (1:1), obtendo uma solução de sulfato de codeína a 0,05 mg/mL.

Solução (3): retirar uma alíquota de 2 mL da *Solução (2)* e diluir em 5 mL de mistura de álcool etílico e água (1:1).

O teste só é válido se o cromatograma obtido com a *Solução* (2) apresentar duas manchas nitidamente separadas. Desconsiderar qualquer mancha que possua fator de retenção (R_f) menor que 0,1.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). Cumpre o teste. No máximo, 14,29 UE/mg de sulfato de morfina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Sulfato de morfina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de sulfato de morfina para balão volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvel* como solvente, de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a obter uma solução com concentração final de 0,25 mg/mL.

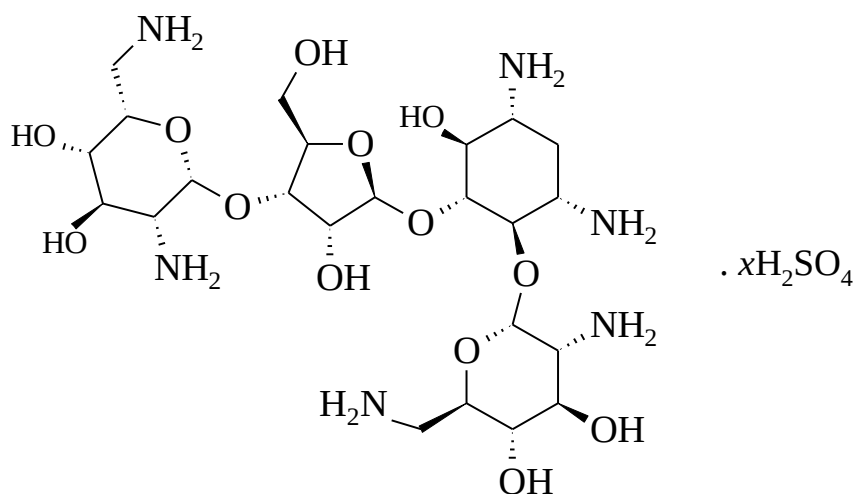
Procedimento: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a sob os picos. Calcular a quantidade de $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, em local fresco e protegido da luz. Evitar congelamento.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE NEOMICINA*Neomycini sulfas*C₂₃H₄₆N₆O₁₃.xH₂SO₄; 614,65 (base)

sulfato de neomicina; 06284

Sulfato de neomicina

[1405-10-3]

Sulfato de neomicina é uma mistura de sulfatos de substâncias produzidas por *Streptomyces fradiae*, sendo o seu principal componente o sulfato de 2-desoxi-4-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi-α-D-glicopiranosil)-5-O-[3-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi-β-L-idopiranosil)-β-D-ribofuranosil]-D-estreptamina (neomicina B). Apresenta potência de, no mínimo, 600 µg/mg de neomicina, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou branco-amarelado, higroscópico.

Solubilidade. Muito solúvel em água, muito pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +53,5 a +59,0, em relação à substância dessecada. Determinar em solução aquosa a 10% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de álcool metílico, hidróxido de amônio, clorofórmio e água (6:3:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): preparar solução a 20 mg/mL da amostra em água.

Solução (2): preparar solução a 20 mg/mL de sulfato de neomicina SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar quente. Nebulizar a placa com ninidrina a 1% (p/v) em álcool butílico e aquecer a 105 °C, por dois minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade, àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. A *Solução (1)* obtida no método **A.** de *Identificação*, diluída a 5% (p/v) em água, satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, hidróxido de amônio e álcool metílico (10:20:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): preparar solução a 25 mg/mL da amostra em água.

Solução (2): preparar solução a 0,5 mg/mL de neamina SQR em água.

Solução (3): misturar 0,5 mL da *Solução (1)* com 0,5 mL da *Solução (2)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar entre 100 °C e 105 °C, por 10 minutos. Nebulizar com solução de cloreto estânico e ninidrina e aquecer a 100 °C por 15 minutos. Nebulizar novamente com a mesma solução e aquecer a 110 °C por 15 minutos. Qualquer mancha obtida com o cromatograma da *Solução (1)*, correspondente à neamina, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2,0%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

Substâncias relacionadas 2. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool metílico e cloreto de sódio 20% (p/v) (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): preparar solução a 8 mg/mL da amostra em água.

Solução (2): preparar solução a 1,2 mg/mL de sulfato de frameticina SQR em água.

Solução (3): diluir 5 mL da *Solução (2)* para 25 mL de água.

Solução (4): preparar solução a 8 mg/mL de sulfato de neomicina SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos e nebulizar com ninidrina etanólica acética SR. Aquecer entre 100 °C e 105 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*. A mancha com R_f menor (impureza neomicina C) do que a mancha principal não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (15,0%), mas é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (3%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com *Solução (4)* apresentar mancha com R_f menor que o da mancha principal.

Conteúdo de sulfato. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,25 g de amostra em 100 mL de água e ajustar para pH 11,0, com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 mL de cloreto de bário 0,1

M SV e aproximadamente 0,5 mg de púrpura de ftaleína. Titular com edetato dissódico 0,1 M SV. Adicionar 50 mL de álcool etílico, quando a coloração começar a mudar, e continuar a titulação até a coloração violeta-azulada desaparecer. Efetuar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de cloreto de bário 0,1 M SV equivale a 9,606 mg de sulfato (SO_4). Contém, no mínimo, 27,0% e, no máximo, 31,0% de sulfato (SO_4), em relação à substância dessecada.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob uma pressão que não exceda a 5 mm de mercúrio, durante três horas. No máximo, 8,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Se utilizar sulfato de neomicina estéril, a amostra cumpre os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Se empregar sulfato de neomicina, a ser esterilizado durante o processo de preparação de formas farmacêuticas parenterais, a amostra cumpre o teste de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Empregar o *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 1,30 UE/mg de neomicina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, por difusão em ágar, utilizando cilindros.

Micro-organismo: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ou *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para padronização de inóculo e meio de cultura número 11 para camada base e para preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, com exatidão, 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 para obter concentrações de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL e 2 µg/mL, utilizando a *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, ou até concentrações de 5 µg/mL, 10 µg/mL e 20 µg/mL, utilizando *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Solução padrão: pesar, com exatidão, o equivalente a 25 mg de neomicina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio da *Solução 2*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir para obter concentrações de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL e 2 µg/mL, utilizando a *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, ou até concentrações de 5 µg/mL, 10 µg/mL e 20 µg/mL, utilizando *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular o teor em µg de neomicina na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz. Quando a substância é destinada à produção de parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

SULFATO DE POTÁSSIO*Kalii sulfas*K₂SO₄; 174,26

sulfato de potássio; 08171

Sal de potássio do ácido sulfúrico (2:1)

[7778-80-5]

Contém, no mínimo, 99,0% de K₂SO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Cristais incolores ou brancos ou pó cristalino, de sabor levemente salino.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon potássio e do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 5,5 a 8,5. Determinar em solução a 5% (p/v).

Limite de substâncias insolúveis em água. Dissolver 10 g da amostra em 100 mL de água, em um béquer. Aquecer o béquer coberto em banho-maria até ebulição, durante uma hora. Filtrar a solução em funil tarado de média porosidade (10 µm a 15 µm) e lavar com água quente. Dessecar a 105 °C, resfriar em dessecador e pesar. No máximo, 0,01% (100 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 1 g da amostra. Utilizar 1 mL de solução contendo 0,01 mg de cloreto (Cl), equivalente a 0,028 mL de ácido clorídrico padrão (HCl 0,01 M SV). No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 110 °C, durante quatro horas. No máximo, 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra, previamente dessecada, aquecer com 200 mL de água e 1 mL de ácido clorídrico. Adicionar, gradualmente, 8 mL de cloreto de bário SR aquecido à

ebulição. Aquecer a mistura em banho-maria por uma hora. Recolher o precipitado e lavar com água até que a última lavagem não se turve pela adição de nitrato de prata SR. Aquecer o precipitado entre 500 °C e 600 °C, aumentando a temperatura lentamente até obter sulfato de bário. Secar até peso constante. Cada g do resíduo equivale a 0,7466 g de K₂SO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

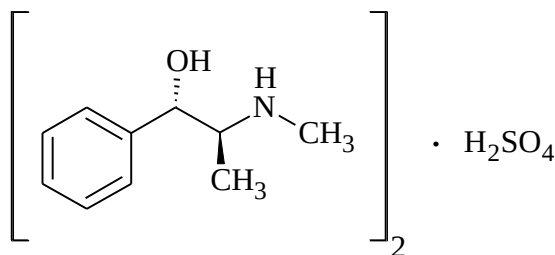
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Catártico.

SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA*Pseudoephedrini sulfas* $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$; 428,54

sulfato de pseudoefedrina; 07522

Sulfato de (αS)- α -[(1S)-1-(metilamino)etil]-benzenometanol (1:2)

[7460-12-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2). 174 °C a 179 °C.

Rotação óptica específica (5.2.8). +56,0 a +59,0 em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de pseudoefedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,05% (p/v) em água, há máximo em 257 nm, calculado como substância dessecada, diferindo, no máximo, em 3%.

C. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Metais pesados (5.3.2.3). Tratar uma solução de 2 g da mostra em 20 mL de álcool etílico a 50% (v/v) com 5 mL de solução de hidróxido de sódio a 5% (p/v) e cinco gotas de sulfeto de sódio SR.

Utilizar *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* no preparo do padrão. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g da amostra, em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por duas horas. No máximo, 2,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver 0,15 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 42,854 mg de sulfato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

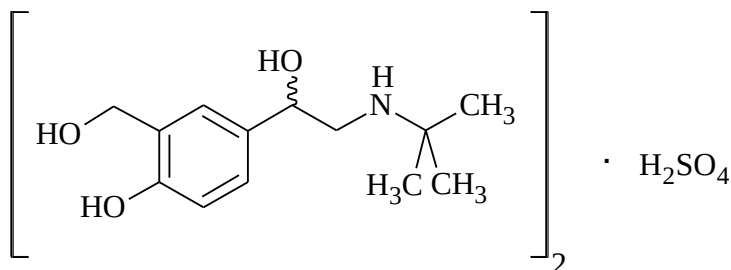
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Descongestionante.

SULFATO DE SALBUTAMOL
Salbutamoli sulfas



$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$; 576,70

sulfato de salbutamol; 07867

Sulfato de α 1-[(1,1-dimetiletil)amino]metil]-4-hidroxi-1,3-benzenodimetanol (1:2)

[51022-70-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de salbutamol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,008% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximo de absorção em aproximadamente 276 nm, cuja absorvância é de 0,44 a 0,51.

C. Dissolver 10 mg da amostra em 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v). Adicionar 1 mL de 4-aminoantipirina a 3% (p/v), 10 mL de ferricianeto de potássio a 2% (p/v) e 10 mL de clorofórmio. Agitar e deixar separar as camadas. A camada clorofórmica desenvolve coloração vermelho-alaranjada.

D. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 4 mg de salbutamol em 10 mL de água e filtrar. O filtrado obtido satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25).

Acidez ou alcalinidade. Transferir 0,25 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água isenta de dióxido de carbono. Adicionar a 10 mL dessa solução, 0,15 mL de

vermelho de metila SI e 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução torna-se amarela. No máximo, 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M é necessário para mudar a cor para vermelha.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, 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, pesada com exatidão, da amostra em água e diluir com álcool metílico, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de sulfato de salbutamol SQR em água e diluir com álcool metílico, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e 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 é, no máximo, 2,0%.

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, com exatidão, cerca de 0,9 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial, com aquecimento. Adicionar duas gotas de azul de oracet B SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 57,670 mg de (C₁₃H₂₁NO₃)₂.H₂SO₄.

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 em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 2,5 mg de salbutamol com 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v). Adicionar 1 mL de 4-aminoantipirina a 3% (p/v), 10 mL de ferricianeto de potássio a 2% (p/v) e 10 mL de clorofórmio. Agitar e deixar separar as camadas. A camada clorofórmica desenvolve coloração vermelho-alaranjada.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 4 mg de salbutamol. Dissolver em 10 mL de água e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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 a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução padrão: transferir quantidade de sulfato de salbutamol SQR, equivalente a 20 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de ácido acético a 1% (v/v). Deixar em banho de ultrassom durante 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 da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de salbutamol ($C_{13}H_{21}NO_3$) dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) 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* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, 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 álcool etílico e água (1:2) e, agitar mecanicamente por 30 minutos. Filtrar. Evaporar o filtrado até seca 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 SQR em água, para obter solução a 0,580 mg/mL, equivalente a 0,483 mg de salbutamol por mililitro.

Solução (3): dissolver quantidade de sulfato de salbutamol SQR em água, para obter solução a 0,218 mg/mL, equivalente a 0,183 mg de salbutamol por mililitro.

Solução (4): dissolver quantidade de sulfato de salbutamol SQR em água, para 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 cloridrato de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona a 0,1% (p/v) em mistura de álcool metílico e água (9:1). Em seguida nebulizar com ferricianeto de potássio amoniacal e, novamente, com a solução de cloridrato de 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona. Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é, no máximo, em tamanho ou intensidade, igual à mancha obtida com a *Solução (2)* (2%). Qualquer outra mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é, no máximo, em tamanho e intensidade, igual à 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)* (0,5%). A soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas na *Solução (1)* deve ser, no máximo, 3,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4), 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 1-hexanossulfonato de sódio em 1000 mL de água. Adicionar 10 mL de ácido acético e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Solução de hexanossulfonato de sódio* e álcool metílico (60:40).

Diluyente: mistura de ácido acético a 1% (v/v) e álcool metílico (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 banho de ultrassom durante 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 SQR, equivalente a 12 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de *Diluyente* e deixar em banho de ultrassom durante 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 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 800 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de salbutamol (C₁₃H₂₁NO₃) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

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. No espectro de absorção no visível (5.2.14), na faixa de 400 nm a 800 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo em 605 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

B. A um volume de 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*.

C. Utilizar volume da solução oral equivalente a 4 mg de salbutamol. Dissolver em 10 mL de água e filtrar. O filtrado satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,3 a 5,0.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Proteger as soluções da luz. Transferir volume da solução oral, equivalente a 8 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de água. Deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para funil de separação de 250 mL contendo 80 mL de água. Adicionar 4 mL de bicarbonato de sódio a 5% (p/v), 4 mL de sulfato de *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamina a 0,1% (p/v) e 4 mL de ferricianeto de potássio a 8% (p/v). Agitar e deixar em repouso por 20 minutos, na ausência de luz. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio, recolher os extratos em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo procedimento. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 605 nm, utilizando clorofórmio para ajuste do zero. Calcular a quantidade de salbutamol ($C_{13}H_{21}NO_3$) na solução oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, 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 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Solução de hexanossulfonato de sódio: dissolver 0,95 g de 1-hexanossulfonato de sódio em 1000 mL de água. Adicionar 10 mL de ácido acético e homogeneizar.

Fase móvel: mistura de *Solução de hexanossulfonato de sódio* e álcool metílico (60:40).

Diluyente: mistura de ácido acético a 1% (v/v) e álcool metílico (60:40).

Solução amostra: transferir volume da solução oral equivalente a 6 mg de salbutamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 150 mL de *Diluyente*. Agitar. Completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 30 µg de salbutamol por mililitro. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir quantidade de sulfato de salbutamol SQR, equivalente a 12 mg de salbutamol, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de *Diluyente* e deixar em banho de ultrassom durante 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 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 800 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de salbutamol (C₁₃H₂₁NO₃) na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE SÓDIO

Natrii sulfas

Na_2SO_4 ; 142,04
sulfato de sódio; 08173
Sal de sódio do ácido sulfúrico (2:1)
[7757-82-6]

$\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; 322,19
sulfato de sódio decaidratado; 09841
Sal de sódio do ácido sulfúrico decaidratado (2:1:10)
[7727-73-3]

Contém, no mínimo 98,5% e, no máximo, 101,0% de Na_2SO_4 , em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou cristais transparentes incolores. Higroscópico.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução da amostra a 5% (p/v) em água satisfaz às reações para o íon sulfato (5.3.1.1).

B. A solução da amostra a 5% (p/v) em água satisfaz às reações para o íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. A 10 mL de uma solução contendo o equivalente a 1 g de Na_2SO_4 em 20 mL de água, adicionar uma gota de azul de bromotimol SI. São necessários, no máximo, 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M para mudar a cor da solução.

Cloreto (5.3.2.1). No máximo, 0,02% (200 ppm) para o sulfato de sódio decaidratado e, no máximo, 0,045% (450 ppm) para o sulfato de sódio.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. No máximo, 0,001% (10 ppm) para o sulfato de sódio decaidratado e, no máximo, 0,00225% (22,5 ppm) para o sulfato de sódio.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Dessecar a 105 °C por quatro horas. Para o sulfato de sódio decaidratado, a perda está compreendida entre 51,0% e 57,0%. Para o sulfato de sódio, no máximo, 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar o equivalente a 0,4 g da amostra anidra ou dessecada, dissolver em 200 mL de água e adicionar 1 mL de ácido clorídrico. Aquecer até ebulição e, gradualmente, adicionar pequenas porções, com agitação constante, de uma solução em excesso de cloreto de bário a 12% (p/v) (cerca de 8 mL). Aquecer a mistura em banho-maria por uma hora. Deixar decantar, filtrar o precipitado e lavar com água, até que as águas de lavagem estejam livres de cloreto. Secar, calcinar e pesar. A massa de sulfato de bário obtida, multiplicada por 0,6086, representa o equivalente de Na_2SO_4 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, com temperatura não superior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Laxante.

SULFATO DE ZINCO

Zinci sulfas

ZnSO₄; 161,44
sulfato de zinco; 08174
Sulfato de zinco
[7733-02-0]

ZnSO₄.H₂O; 179,45
sulfato de zinco monoidratado; 08175
Sulfato de zinco monoidratado
[7446-19-7]

ZnSO₄.7H₂O; 287,54
sulfato de zinco heptaidratado; 09533
Sulfato de zinco heptaidratado
[7446-20-0]

Sulfato de zinco contém uma, seis ou sete moléculas de água de hidratação. A forma monoidratada contém, no mínimo, 89,0% e, no máximo, 90,4% de ZnSO₄, correspondendo a, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de ZnSO₄.H₂O. A forma heptaidratada contém, no mínimo, 55,6% e, no máximo, 61,0% de ZnSO₄, correspondendo a, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 108,7% de ZnSO₄.7H₂O.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a quase branco ou pó cristalino transparente, eflorescente.

Solubilidade. Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico

IDENTIFICAÇÃO

A. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

B. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon zinco (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação aquosa a 5% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.9.1). 4,4 a 5,6. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

Acidez. Uma solução contendo o equivalente a 28 mg de ZnSO₄ por mL não desenvolve coloração rósea em presença de alaranjado de metila SI.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método espectrofotométrico, Método I*. Dissolver quantidade equivalente da amostra a 215 mg de ZnSO₄ em 35 mL de água. No máximo, 0,0014% (14 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 5,5 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*, diluídos em balão de 25 mL. No máximo, 0,03% (300 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Determinar em 2,0 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. No máximo, 0,01% (100 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para zinco. Determinar em 200 mg da amostra. Efetuar ensaio em branco e fazer as correções necessárias.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos, hermeticamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Matéria-prima para preparações adstringentes, suplemento de zinco e para aplicações em ensaios analíticos.

SULFATO FERROSO

Ferrosi sulfas

FeSO₄; 151,91
sulfato ferroso; 08176
Sal de ferro (2⁺) do ácido sulfúrico (1:1)
[7720-78-7]

Contém, no mínimo, 86,0% e, no máximo, 90,0% de FeSO₄.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco a amarelo-acinzentado.

Solubilidade. Solúvel em água, insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Mangânês. Dissolver 1 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico e ferver até cessar a liberação de fumaça vermelha. Adicionar 0,5 g de peroxidissulfato de amônio e ferver por 10 minutos. Eliminar qualquer coloração rósea eventualmente formada, adicionando, gota a gota, sulfito de sódio a 5% (p/v). Aquecer à ebulição até desaparecimento do odor de dióxido de enxofre. Adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido fosfórico e 0,5 g de periodato de sódio, aquecer à ebulição por um minuto e esfriar à temperatura ambiente. A solução obtida não é mais intensamente colorida do que a solução padrão preparada nas mesmas condições, utilizando 1 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV e as mesmas quantidades de reagentes.

Sulfato básico. Dissolver 2 g da amostra em mistura de 7,5 mL de água isenta de dióxido de carbono e 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. A preparação é levemente turva.

Limite de substâncias insolúveis. Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v), aquecer até ebulição e deixar em banho-maria, em béquer coberto, por uma hora. Filtrar e lavar com ácido sulfúrico a 1% (v/v). Secar o filtro a 105 °C. No máximo, 1 mg de resíduo (0,05%).

Limite de íon férrico. Dissolver, em erlenmeyer com tampa, 5 g da amostra em mistura de ácido clorídrico e água isenta de dióxido de carbono (1:10) e adicionar 3 g de iodeto de potássio. Tampar o frasco e deixar em repouso, protegido da luz, por cinco minutos. Titular o iodo liberado com tiossulfato de sódio 0,1 M SV, utilizando 0,5 mL de amido SI como indicador, adicionado próximo ao final da titulação. Preparar ensaio em branco, omitindo a adição da amostra. A diferença entre as titulações representa a quantidade de iodo liberada pelo íon férrico. No máximo, 4,5 mL de tiossulfato de sódio 0,1 M SV são gastos (0,5%).

Limite de cobre. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13.1), utilizar o *Método II*. Transferir 2 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em ácido nítrico a 5% (v/v) e completar o volume com o mesmo solvente. Paralelamente, transferir 0,393 g de sulfato cúprico pentaidratado para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar o

volume com o mesmo solvente, obtendo solução padrão de cobre (1000 ppm Cu). Diluir essa solução em ácido nítrico a 5% (v/v), de modo a obter as soluções padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 324,7 nm. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Limite de zinco. A 5 mL da solução teste obtida em *Metais pesados*, adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR, diluir para 13 mL com água e deixar em repouso por cinco minutos. Qualquer turbidez produzida não é mais intensa que aquela obtida pela mistura de 10 mL de solução padrão de zinco (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorídrico 7 M e 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico-estanho SR. Destilar 20 mL dessa solução. Ao destilado, adicionar 0,15 mL de água de bromo SR, remover o excesso de bromo com 0,15 mL de cloreto de estanho(II) SR e diluir para 75 mL, com água. Utilizar 25 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 7 M, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e ferver, até que o volume seja reduzido para 5 mL. Deixar esfriar, diluir com ácido clorídrico 7 M para 20 mL e extrair com três porções de 20 mL de mistura de metilisobutilcetona, recentemente destilada, e ácido clorídrico 7 M (100:1). Deixar em repouso, separar a fase aquosa e evaporar até metade do volume. Deixar esfriar e diluir para 25 mL, com água, obtendo a solução teste. Neutralizar 7,5 mL da solução teste com amônia SR e diluir para 15 mL com água. Utilizar 12 mL dessa solução e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo, 0,005% (50 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,5 g da amostra em mistura de água e ácido sulfúrico M (30:20). Titular com sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV, utilizando ferroína SI como indicador. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 15,191 mg de FeSO₄.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antianêmico.

SULFATO FERROSO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade especificada de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Os comprimidos devem ser revestidos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar a quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ferro elementar com 20 mL de água e filtrar. Satisfaz às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar a quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ferro elementar com 20 mL de ácido clorídrico SR e filtrar. Satisfaz às reações do íon sulfato. (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir uma quantidade de pó equivalente a 0,5 g de sulfato ferroso para um béquer contendo uma mistura de 20 mL de ácido sulfúrico *M* e 80 mL de água, recentemente fervida e resfriada. Filtrar imediatamente a solução. Lavar o filtro e o precipitado com pequenas porções da mistura. Reunir o filtrado e as águas de lavagem, adicionar ortofenantrolina SI e titular imediatamente com sulfato cérico 0,1 *M* SV. Cada mL de sulfato cérico 0,1 *M* equivale a 27,801 mg de sulfato ferroso heptaidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo, devem estar especificadas as quantidades de sulfato ferroso (FeSO_4) e de ferro elementar (Fe) por comprimido.

SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO*Ferrosi sulfas heptahydricus*FeSO₄.7H₂O; 278,01

Fe; 55,85

sulfato ferroso heptaidratado; 08177

Sal de ferro (2⁺) do ácido sulfúrico heptaidratado (1:1:7)

[7782-63-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 105,0% de FeSO₄.7H₂O.**DESCRIÇÃO**

Características físicas. Pó cristalino verde claro ou cristais verde-azulados, fluorescentes ao ar seco. Oxida-se rapidamente em contato com ar úmido, formando sulfato férrico básico amarelo-amarronzado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

B. A preparação obtida em *Aspecto da preparação* satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico *M* e diluir para 50 mL com água. A preparação obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25).

pH (5.2.19). 3,0 a 4,0. Determinar em solução da amostra a 5% (p/v), em água isenta de dióxido de carbono.

Limite de íon férrico. Transferir 5 g da amostra para erlenmeyer com tampa e dissolver com mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 100 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 3 g de iodeto de potássio, tampar e deixar em repouso ao abrigo da luz por cinco minutos. Titular o iodo liberado com tiossulfato de sódio 0,1 *M* SV utilizando, como indicador, 0,5 mL de amido SI, que é adicionado próximo ao ponto final. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. No máximo, 4,5 mL de tiossulfato de sódio 0,1 *M* SV são gastos na titulação (0,5%).

Limite de manganês. Dissolver 1 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico e aquecer à ebulição até o desprendimento de vapores vermelhos. Adicionar 0,5 g de peroxidissulfato de amônio e aquecer à ebulição por 10 minutos. Eliminar qualquer coloração rósea que eventualmente se forme, adicionando, gota a gota, solução de sulfito de sódio a 5% (p/v). Aquecer à ebulição até desaparecimento do odor de dióxido de enxofre. Adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido fosfórico e 0,5 g de periodato de sódio, aquecer à ebulição por um minuto e esfriar à temperatura ambiente. A solução obtida não é mais intensamente colorida do que padrão, preparado nas mesmas condições, utilizando 1 mL de permanganato de potássio 0,02 *M* SV e as mesmas quantidades de reagentes (0,1%).

Limite de zinco. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico SR, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e aquecer à ebulição até reduzir o volume para 5 mL. Esfriar, diluir para 20 mL com ácido clorídrico SR, transferir para funil de separação e agitar por três minutos com três porções de 20 mL de metilisobutilcetona saturada com ácido clorídrico (preparada agitando 100 mL de metilisobutilcetona recém destilada com 1 mL de ácido clorídrico SR). Deixar em repouso, separar a camada aquosa e, em banho-maria, reduzir seu volume à metade. Esfriar, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. A 5 mL desta solução, adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR e diluir para 13 mL com água. Depois de cinco minutos, qualquer turbidez desenvolvida não é mais intensa do que aquela produzida pela mistura de 10 mL de solução padrão de zinco (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorídrico SR e 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Arsênio (5.3.2.5). Transferir 1 g da amostra para balão de fundo redondo de 100 mL, provido de sistema de destilação. Adicionar 40 mL de ácido sulfúrico 4,5 M, 2 mL de brometo de potássio a 30% (p/v) e conectar imediatamente o balão ao sistema de destilação. Adicionar pérolas de vidro, aquecer o balão em chama branda até dissolução da amostra e destilar até obter 25 mL de destilado. Transferir o destilado para frasco gerador de arsina e lavar o condensador e demais partes do sistema de destilação com pequenas porções de água, acrescentando as águas de lavagem ao frasco gerador de arsina. Agitar o frasco com movimentos circulares, adicionar água de bromo SR até obter coloração ligeiramente amarelada e diluir com água a 35 mL. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo, 0,0003% (3 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 1,2 g da amostra, utilizando 1 mL de ácido clorídrico padrão (HCl 0,01 M SV), para o preparo do padrão. No máximo, 0,03% (300 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Dissolver 2 g da amostra em mistura de 1 mL de ácido sulfúrico SR e 40 mL de água. Adicionar 0,05 g de cloridrato de hidroxilamina e aquecer à ebulição por um minuto. Resfriar à temperatura ambiente, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de água e completar o volume com o mesmo solvente (*Solução A*). Transferir 15 mL da *Solução A* para tubo de Nessler de 50 mL e ajustar o pH entre 3,0 e 4,0, com hidróxido de amônio 6 M ou ácido acético M. Adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5, diluir com água para 40 mL e homogeneizar. Para o preparo do padrão, transferir 15 mL da *Solução A* para tubo de Nessler de 50 mL, diluir para 25 mL com água, ajustar o pH entre 3,0 e 4,0 com hidróxido de amônio 6 M ou ácido acético M, adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5, 3 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*, diluir para 40 mL com água e homogeneizar. Adicionar ao padrão e à amostra 1,2 mL de tioacetamida, completar os volumes com água e homogeneizar. Deixar em repouso por dois minutos. Observar os tubos de cima para baixo, sobre fundo branco. Qualquer coloração castanha desenvolvida na preparação amostra não é mais intensa que a desenvolvida na preparação padrão. No máximo, 0,005% (50 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,5 g da amostra em mistura de 25 mL de ácido sulfúrico M e 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar duas gotas de ferroína SI e titular imediatamente com sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV até viragem de laranja-avermelhada para

verde pálida. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 27,801 mg de sulfato ferroso heptaidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e a 5,585 mg de ferro elementar (Fe).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antianêmico.

SULFATO FERROSO SOLUÇÃO ORAL

Contém sulfato ferroso heptaidratado equivalente a, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 106,0% da quantidade declarada de ferro elementar (Fe).

IDENTIFICAÇÃO

A. Satisfaz às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

B. Satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 1,8 a 5,3.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Transferir volume da solução oral, medido com exatidão, equivalente a cerca de 0,125 g de ferro elementar (Fe) para erlenmeyer, adicionar 80 mL de água isenta de dióxido de carbono e 20 mL de ácido sulfúrico *M*. Adicionar duas gotas de ferroína SI e titular imediatamente com sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV até viragem de laranja-avermelhada para verde pálida. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 5,585 mg de ferro elementar (Fe).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. Proteger da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo devem estar especificadas as quantidades de sulfato ferroso heptaidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e de ferro elementar (Fe) por mililitro da solução oral.

SULFETO DE SELÊNIO

Selenii disulfidum

SeS₂; 143,09
Se; 78,97
sulfeto de selênio; 08182
Sulfeto de selênio
[7488-56-4]

Contém, no mínimo, 52,0% e, no máximo, 55,5% de selênio (Se).

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó laranja ou castanho-avermelhado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e praticamente insolúvel em solventes orgânicos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Ferver 50 mg de amostra com 5 mL de ácido nítrico por 30 minutos. Diluir a 50 mL com água e filtrar. Para cada 5 mL do filtrado, adicionar 10 mL de água e 5 g de ureia. Aquecer até fervura, deixar esfriar e adicionar 2 mL de solução de iodeto de potássio a 0,8% (p/v). Uma coloração amarela é produzida e escurece rapidamente (presença de selênio). Essa solução é utilizada para o teste **B.** de *Identificação*.

B. Deixar a solução obtida no teste **A.** de *Identificação* em repouso por 10 minutos e filtrar. O filtrado obtido satisfaz às reações do íon sulfato (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de compostos de selênio solúveis. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (**5.2.14**).

Solução amostra: pesar 10 g de amostra, adicionar 100 mL de água e homogeneizar. Deixar sob agitação constante por uma hora e filtrar. Para cada 10 mL do filtrado, adicionar 2 mL de ácido fórmico, completar para 50 mL com água e ajustar o pH em $2,5 \pm 0,5$ com ácido fórmico. Adicionar 2 mL de 3,3'-tetraidrocloro de diaminobenzidina SR. Deixar em repouso por 45 minutos e ajustar o pH entre $6,5 \pm 0,5$ com amônia 6 M. Agitar a solução por um minuto com 10 mL de tolueno e permitir a separação das fases. Descartar a fase aquosa.

Solução padrão: utilizar 10 mL de uma solução de ácido selenioso contendo 0,5 µg/mL de selênio. Proceder conforme a preparação da solução amostra, a partir da adição de 2 mL de ácido fórmico.

Determinar as absorvâncias da *Solução padrão* e da *Solução amostra* em 420 nm. Utilizar branco com a mesma composição da solução amostra. A absorvância da *Solução amostra* não é maior que a da *Solução padrão*. No máximo, 0,0005% (5 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (**5.5.3.1.2**). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (**5.5.3.1.3**). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 100 mg da amostra, adicionar 25 mL de ácido nítrico fumegante e aquecer em banho-maria por uma hora. Deixar esfriar, transferir para um balão volumétrico de 250 mL contendo 100 mL de água e completar para o volume de 250 mL com água. Transferir 50 mL da solução, adicionar 25 mL de água, 10 g de ureia e aquecer até fervura. Deixar esfriar, adicionar 3 mL de amido SI, 10 mL de solução de iodeto de potássio a 10% (p/v) e titular imediatamente com solução volumétrica de tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Realizar prova em branco. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M equivale a 1,974 mg de Se.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

SULFITO DE SÓDIO

Natrii sulfis

Na₂SO₃; 126,04
sulfito de sódio; 08187
Sal de sódio do ácido sulfuroso (2:1)
[7757-83-7]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Na₂SO₃.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e muito pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. A solução a 5% (p/v) satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

B. A solução a 0,9% (p/v) satisfaz às reações do íon sulfito (5.3.1.1).

C. Dissolver 5 g da amostra em água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A uma alíquota de 5 mL adicionar 0,5 mL de iodo 0,05 M. A solução resultante é incolor e satisfaz às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 10 g da amostra em 25 mL de água e adicionar cuidadosamente 15 mL de ácido clorídrico. Aquecer até fervura. Resfriar e completar o volume para 100 mL com água. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

Limite de 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, essa não deve ser mais intensa que a de uma solução padrão preparada, simultaneamente e nas mesmas condições, com 1 g da amostra adicionada de 0,2 mL de solução padrão de selênio (100 ppm Se). No máximo, 0,001% (10 ppm).

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 cinco 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 é, no máximo, 0,15 mL.

Zinco. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13.1), utilizar o *Método I*. No máximo, 0,0025% (25 ppm).

Solução amostra: diluir 2 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* a 10 mL com água.

Soluções de referência: preparar as soluções de referência utilizando solução padrão de zinco (100 ppm Zn), diluindo com água, quando necessário.

Medir a absorvância em 213,9 nm, utilizando lâmpada de catodo-oco como fonte de radiação e chama de ar-acetileno.

Ferro (5.3.2.4). Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação*. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*, empregando 0,1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm de Fe)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Transferir 20 mL da preparação obtida em *Aspecto da preparação* 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).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, 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 Na₂SO₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

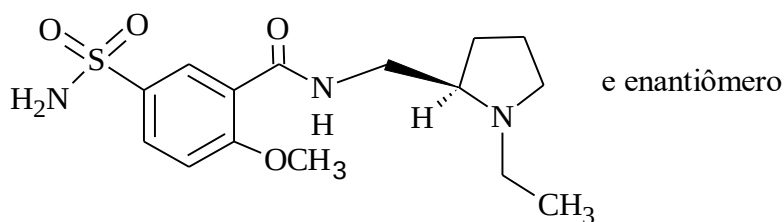
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Antioxidante.

SULPIRIDA
Sulpiridum



$C_{15}H_{23}N_3O_4S$; 341,43

sulpirida; 08210

(RS)-5-(Aminossulfonil)-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil]-2-metoxibenzamida

[15676-16-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino de coloração branca ou quase branca.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de ácidos minerais e soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 177 °C a 181 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulpirida SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, quando observada sob lâmpada UV a 254 nm, corresponde em posição e intensidade à mancha principal obtida com a *Solução (3)*.

C. Dissolver 1 mg da amostra em 0,5 mL de ácido sulfúrico e 0,05 mL de formaldeído. Apresenta intensa fluorescência azul, quando observada sob luz ultravioleta em 365 nm.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1,0 g da amostra em 10 mL de ácido acético glacial. A preparação é límpida (5.2.25) e sua coloração tem intensidade máxima igual à *Solução Padrão de cor F (5.2.12)*.

Substâncias relacionadas 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de sílica gel F₂₅₄ como suporte e mistura de amônia, dioxano, álcool metílico e cloreto de metileno (2:10:14:90) 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 da amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Deixar em banho de ultrassom até completa dissolução e homogeneizar.

Solução (2): diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com álcool metílico e homogeneizar.

Solução (3): dissolver 20 mg de sulpirida SQR em álcool metílico, diluir para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (4): dissolver 5 mg de sulpirida impureza A em álcool metílico, diluir para 25 mL com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (5): diluir 1 mL da *Solução (4)* para 10 mL com álcool metílico e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma em 10 cm de placa. Secar a placa a temperatura ambiente. Observar sob lâmpada UV a 254 nm para o teste **B.** de *Identificação*. Nebulizar com solução de ninidrina SR, aquecer a 100 °C até 105 °C por 15 minutos e examinar. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente à impureza A não é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (5)* (0,1%).

Substâncias relacionadas 2. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Tampão fosfato de potássio monobásico pH 3,3: pesar, com exatidão, cerca de 6,8 g de fosfato de potássio monobásico e 1 g de octanosulfonato de sódio, diluir em 1000 mL de água e ajustar o pH em 3,3 com auxílio de ácido fosfórico R.

Fase móvel: mistura de fosfato de potássio monobásico pH 3,3, acetonitrila e álcool metílico (80:10:10).

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (2): transferir 3 mL da *Solução amostra* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Solução (3): transferir, quantitativamente, cerca de 10 mg de sulpirida SQR e 10 mg de sulpirida impureza B para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (3)*. A resolução entre os picos da impureza B e da sulpirida, na *Solução (3)*, é maior que 2,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O somatório das áreas sob os picos referentes às impurezas obtidas no cromatograma da *Solução (1)* é, no máximo, igual à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

Cloretos (5.3.2.1). Dissolver 1,0 g da amostra em 20 mL de água. Filtrar em filtro de vidro com porosidade entre 16 e 40 µm. Pipetar 10 mL do filtrado e diluir para 15 mL com água. A solução satisfaz ao *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,01% (100 ppm).

Ferro (5.3.2.4). Incinerar 1,0 g da amostra. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico *M*, 3 mL de água e 0,1 mL de ácido nítrico. Aquecer em banho-maria por alguns minutos. Transferir a solução para um tubo de ensaio. Lavar o recipiente com 4 mL de água e transferir para o tubo de ensaio, diluir para 10 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro, Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 80 mL de ácido acético glacial e 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* SV equivale a 34,143 mg de C₁₅H₂₃N₃O₄S.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

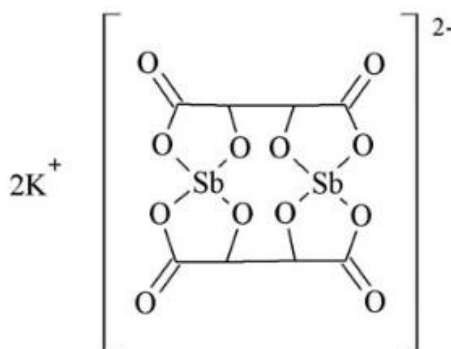
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antagonista do receptor da dopamina; neuroléptico.

TARTARATO DE ANTIMÔNIO E POTÁSSIO



$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2$; 613,82

tartarato de antimônio e potássio; 00352

bis[μ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- κ O)butanodioato(4-)- κ O1: κ O4]]di-antimonato(2-) de potássio (2:2:2)
[11071-15-1]

$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$; 667,87

tartarato de antimônio e potássio sesqui-hidratado; 11395

bis[μ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- κ O)butanodioato(4-)- κ O1: κ O4]]di-antimonato(2-) de potássio tri-hidratado (2:2:2:3)
[28300-74-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 103,0% de $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou incolor, cristalino.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver uma pequena quantidade da amostra em duas gotas de periodato de sódio a 5% (p/v). Adicionar uma gota de ácido sulfúrico 0,5 *M* e, após cinco minutos, adicionar algumas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algumas gotas de fucsina descorada SR. Ocorre formação de coloração rosa em 15 minutos.

B. Quando aquecido à incandescência, ocorre a queima, com liberação de odor de açúcar queimado, levando a um resíduo escuro. Quando esse resíduo é levado à chama, esta apresenta coloração violeta.

C. Dissolver 1 g de amostra em 20 mL de água. Acidificar a solução com ácido clorídrico e adicionar sulfeto de hidrogênio SR. Ocorre formação de um precipitado alaranjado, solúvel em hidróxido de sódio 0,05 *M*.

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 1 g de amostra em 50 mL de água isenta de compostos orgânicos e titular com ácido clorídrico 0,01 *M* ou com hidróxido de sódio 0,01 *M* em pH 4,5. São necessários, no máximo, 2 mL.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método II*. Dissolver 0,1 g de amostra em 5 mL de ácido clorídrico. Adicionar 10 mL de uma solução recém preparada de 20 g de cloreto estanoso em 30 mL de ácido clorídrico. Transferir para um tubo de comparação de coloração e deixar em repouso por 30 minutos. A superfície branca formada não é mais intensa do que a produzida quando é utilizada uma solução equivalente contendo 15 µg de arsênio. No máximo, 0,015% (150 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo, 2,7%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 5 g de tartarato de potássio e sódio, 2 g de borato de sódio, 3 mL de amido iodetado SI e titular imediatamente com iodo 0,1 M SV, até o aparecimento de coloração azul persistente. Cada mL de iodo 0,1 M SV equivale a 16,697 mg de $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

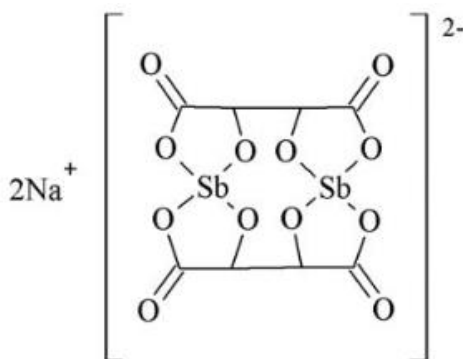
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparasitário.

TARTARATO DE ANTIMÔNIO E SÓDIO



$C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$; 581,61

tartarato de antimônio e sódio; 09845

bis[μ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- κ O)butanodioato(4-)- κ O1: κ O4]]di-antimonato(2-) de sódio (2:2:2)
[34521-09-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou incolor, cristalino.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver uma pequena quantidade da amostra em duas gotas de periodato de sódio a 5% (p/v). Adicionar uma gota de ácido sulfúrico 0,5 *M* e, após cinco minutos, adicionar algumas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algumas gotas de fucsina descorada SR. Ocorre formação de coloração rosa em 15 minutos.

B. Satisfaz às reações do íon antimônio (5.3.1.1).

C. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 1 g de amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono e titular com ácido clorídrico 0,01 *M* ou com hidróxido de sódio 0,01 *M*, em pH 4,5. São necessários, no máximo, 2 mL.

Arsênio (5.3.2.5). Pesar 0,375 g de amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio, Método II*. No máximo, 0,0008% (8 ppm).

Chumbo (5.3.2.12). No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo, 6,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 5 g de tartarato de potássio e sódio, 2 g de borato de sódio, 3 mL de amido iodetado SI e titular imediatamente com iodo 0,1 M SV até o aparecimento de coloração azul persistente. Cada mL de iodo 0,1 M SV equivale a 14,540 mg de $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparasitário.

TARTARATO DE METOPROLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 40 mg de tartarato de metoprolol para funil de separação. Adicionar 25 mL de água e 4 mL de hidróxido de amônio diluído (1:3). Extrair com 20 mL de clorofórmio, filtrando o extrato clorofórmio obtido através de sulfato de sódio anidro previamente umedecido com clorofórmio. Evaporar o clorofórmio até secar, congelar o resíduo a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos e deixar atingir a temperatura ambiente. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de tartarato de metoprolol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução amostra, obtida no método A. de *Doseamento*, há máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução de tartarato de metoprolol SQR.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 mL.

Aparelhagem: cestas, 100 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir no *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de tartarato de metoprolol SQR, na concentração de 0,01% (p/v), preparada no *Meio de dissolução*.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de álcool etílico absoluto. Homogeneizar e deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos. Completar o volume com álcool etílico absoluto, homogeneizar e filtrar. Transferir 20 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com álcool etílico absoluto e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando álcool etílico absoluto para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado e 82 mg de acetato de sódio anidro em uma mistura de 550 mL de álcool metílico e 470 mL de água, adicionar 0,57 mL de ácido acético glacial e homogeneizar.

Diluyente: preparar uma mistura de álcool metílico e ácido clorídrico 0,1 M (1:1).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de *Diluyente* e deixar em banho de ultrassom durante 30 minutos. Completar o volume com o *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Diluir até a concentração de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de tartarato de metoprolol SQR em *Diluyente*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir até a concentração de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

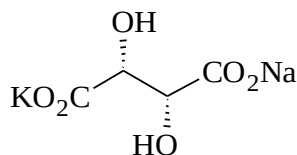
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TARTARATO DE POTÁSSIO E SÓDIO*Kalii natrii tartras*

C₄H₄KNaO₆; 210,16

tartarato de potássio e sódio; 09846

Sal de sódio e potássio do ácido (2R,3R)-2,3-di-hidroxibutanodioico (1:1:1)

[304-59-6]

C₄H₄KNaO₆.4H₂O; 282,22

tartarato de potássio e sódio tetraidratado; 11396

Sal de sódio e potássio do ácido (2R,3R)-2,3-di-hidroxibutanodioico tetra hidratado (1:1:1:4)

[6381-59-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 102,0% de C₄H₄KNaO₆ calculado em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou incolor, cristais transparentes.

Solubilidade. Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. Em 10 mL de uma solução a 5% (p/v), adicionar 10 mL de ácido acético 6 M. Um precipitado branco cristalino se forma dentro de 15 minutos.

B. Satisfaz às reações do íon tartarato (5.3.1.1).

C. Satisfaz às reações do íon potássio (5.3.1.1).

D. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez ou alcalinidade. Dissolver 5 g da amostra em 100 mL de água. A 5 mL dessa solução, adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. São necessários, no máximo, 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou de hidróxido de sódio 0,01 M, para mudar a cor do indicador.

Bário e oxalatos. A 5 mL da solução obtida no ensaio *Acidez ou alcalinidade*, adicionar 3 mL de sulfato de cálcio SR. Deixar em repouso por cinco minutos. Qualquer opalescência na preparação não é mais intensa que a obtida com a mistura de 3 mL de sulfato de cálcio SR e 5 mL de água destilada.

Amônia (5.3.2.6). Em 5 mL da solução obtida no ensaio *Acidez ou alcalinidade*, realizar *Ensaio limite para amônia*. No máximo, 0,004% (40 ppm).

Cálcio (5.3.2.7). Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,02% (200 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). No máximo, 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 4,8 g da amostra. Utilizar 0,5 mL de ácido sulfúrico padrão. No máximo, 0,005% (50 ppm).

Água (5.2.20.1). Entre 21,0% e 27,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 2 g da amostra em um cadinho de porcelana tarado e levar à ignição, lentamente no início, até o sal ser carbonizado, protegendo o sal carbonizado da chama o tempo inteiro. Resfriar o cadinho, colocá-lo em um béquer de vidro e quebrar a massa carbonizada com um bastão de vidro. Sem remover o bastão de vidro ou o cadinho, adicionar 50 mL de água e 50 mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV, cobrir o béquer e ferver a solução por 30 minutos. Filtrar e lavar com água quente, até a última lavagem ser neutra ao papel tornassol. Resfriar o filtrado e as lavagens. Titular o excesso do ácido com hidróxido de sódio 0,5 M SV usando, como indicador, uma mistura de 10 mL de vermelho de metila SI e 10 mL de cloreto de metiltionínio SR1. Efetuar prova em branco. Cada mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV equivale a 52,540 mg de $C_4H_4KNaO_6$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

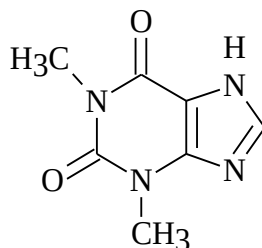
Em recipientes fechados

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

CATEGORIA

Catártico.

TEOFILINA
Theophyllinum

$C_7H_8N_4O_2$; 180,17

teofilina; 08397

1,3-dimetil-3,7-diidro-1*H*-purina-2,6-diona

[58-55-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_7H_8N_4O_2$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos de metais alcalinos, em amônia e em ácidos minerais.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 270 °C a 274 °C com a amostra previamente dessecada.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.**, **C.**, **D.** e **E.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.**, **D.** e **E.**

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de teofilina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução da amostra a 0,0005% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de teofilina SQR, preparado de maneira idêntica.

C. Aquecer em banho-maria cerca de 10 mg da amostra, dissolvidos em 1 mL de hidróxido de potássio 360 g/L, por três minutos. Adicionar 1 mL de ácido sulfanílico diazotado SR. Uma coloração avermelhada se forma lentamente.

D. 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.

E. Satisfaz à reação de xantinas (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Acidez. Dissolver cerca de 0,5 g da amostra, pesada com exatidão, em 75 mL de água. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e uma gota de vermelho de metila SI, uma coloração amarelada se forma.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetona, clorofórmio, álcool metílico, álcool butílico e amônia (3:3:2:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

Solução (1): dissolver cerca de 100 mg de teofilina, pesada com exatidão, em 3 mL de *N,N*-dimetilformamida e adicionar 10 mL de álcool metílico.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta em 254 nm. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*. E nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* excede em intensidade àquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por três horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 150 mg da amostra e dissolver em 100 mL de água, adicionar 20 mL de nitrato de prata SR. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando azul de bromotimol SI até viragem de coloração. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,017 mg de C₇H₈N₄O₂.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

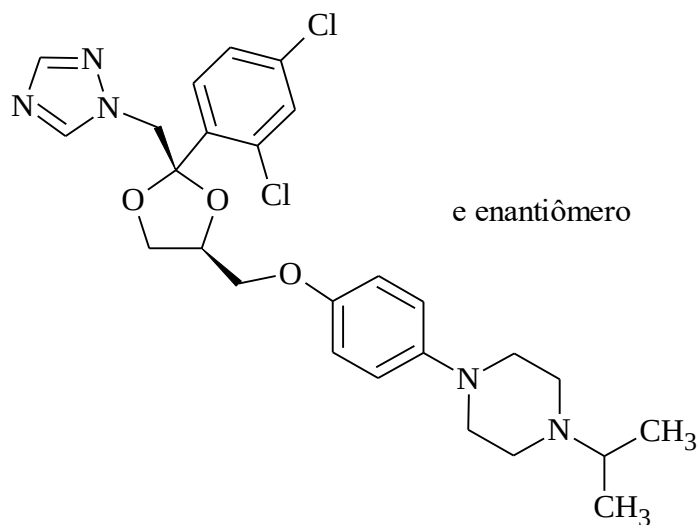
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Broncodilatador.

TERCONAZOL*Terconazolum*C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₃; 532,47

terconazol; 08417

rel-1-[4-[[[(2*R*,4*S*)-2-(2,4-Diclorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-4-(1-metiletil)-piperazina
[67915-31-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

| **Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, moderadamente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): -0,10 a +0,10, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em cloreto de metileno.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de terconazol SQR, preparado de maneira idêntica. Se o espectro obtido apresentar diferenças, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em um volume mínimo de acetona. Deixar evaporar até a secura e realizar novo espectro com os resíduos.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de amônio SR, dioxano e álcool metílico (20:40:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 30 mg da amostra em álcool metílico e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 30 mg de terconazol SQR em álcool metílico e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 30 mg de terconazol SQR e 30 mg de cetoconazol SQR em álcool metílico e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer por 15 minutos. Expor ao vapor de iodo até que as manchas apareçam. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

C. A 30 mg da amostra, em cadinho de porcelana, acrescentar 0,3 g de carbonato de sódio anidro. Aquecer ao rubro por 10 minutos. Deixar esfriar. Extrair o resíduo com 5 mL de ácido nítrico SR e filtrar. Para 1 mL do filtrado adicionar 1 mL de água. Satisfaz às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): dissolver, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra em álcool metílico e diluir a 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com álcool metílico. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com álcool metílico.

Solução (3): dissolver 2,5 mg de terconazol SQR e 2 mg de cetoconazol SQR em álcool metílico e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para o cetoconazol e 1,0 para o terconazol. A resolução entre os picos de terconazol e de cetoconazol é, no mínimo, 10,0. Realizar ajustes, se necessário.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de álcool metílico como branco, 20 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (2)*. A área sob qualquer pico obtido no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção da sob o pico principal, não é maior do que a área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,25%). A soma das áreas sob todos os picos, exceto a sob o pico principal, obtidas no cromatograma com a *Solução (1)*, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,5%). Desprezar qualquer pico obtido com o branco ou com área menor que 0,2 vezes a área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,05%).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,15 g da amostra em 70 mL de mistura de ácido acético glacial e metiletilcetona (9:1). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente, no segundo ponto de inflexão. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,749 mg de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano desativado (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Eluente A: solução de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio a 3,4 mg/mL.

Eluente B: acetonitrila.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 10	95 → 50	5 → 50	gradiente linear
10 – 15	50	50	isocrática
15 – 20	95	5	estabilização

Solução amostra: dissolver, quantitativamente, quantidade da amostra em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 50 μ g/mL.

Solução padrão: dissolver, quantitativamente, quantidade de terconazol SQR em álcool metílico, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 50 μ g/mL.

Solução de resolução: dissolver 2,5 mg de terconazol SQR e 2 mg de cetoconazol SQR em álcool metílico e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 20 μ L da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para o cetoconazol e 1,0 para o terconazol. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%. A resolução entre os picos de terconazol e de cetoconazol deve ser, no mínimo, 10,0. Realizar ajustes, se necessário.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

TERCONAZOL CREME

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 226,6 nm, idêntico ao observado no espectro da *Solução padrão*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, quantidade do creme equivalente a cerca de 14 mg de terconazol para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para dispersar o creme e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,0014% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 226,6 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ no creme a partir das leituras obtidas.

B. Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Terconazol*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, quantidade de creme equivalente a cerca de 40 mg de terconazol para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para dispersar o creme, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar. Filtrar, desprezando os primeiros 5 mL do filtrado. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 200 µg/mL. Transferir 15 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 60 µg/mL.

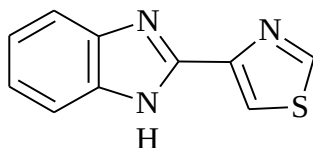
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ no creme, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TIABENDAZOL*Tiabendazolum*

C₁₀H₇N₃S; 201,25
tiabendazol; 08493
2-(4-Tiazolil)-1*H*-benzimidazol
[148-79-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₁₀H₇N₃S, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 296 °C a 303 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C até peso constante, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do tiabendazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Pesar 25 mg da amostra, dissolver em ácido clorídrico 0,1 *M* e diluir, no mesmo solvente, até concentração de 0,0005% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de tiabendazol SQR.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

D. Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de ácido clorídrico *M*, adicionar 5 mg de cloridrato de *p*-fenilenodiamina e agitar até dissolução. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó, misturar e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR recém-preparado. Desenvolve-se coloração azul ou azul-violeta.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 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 álcool metílico 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 álcool metílico.

Solução (3): transferir 25 mg de tiabendazol SQR para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em álcool metílico 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 álcool metílico.

Solução (5): transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (1,0%), e apenas uma mancha é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,4%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, quantitativamente, cerca de 0,15 g da amostra em 30 mL ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI até mudança de cor de azul para azul-esverdeada. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,125 mg de C₁₀H₇N₃S.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

TIABENDAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_7N_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, há máximo em 302 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 **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 20 mg de tiabendazol. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico *M*, 5 mg de cloridrato de dimetil-*p*- fenilenodiamina e agitar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó, misturar, aguardar por dois minutos e adicionar 10 mL de sulfato férrico amoniacal SR recém-preparado. Produz-se coloração azul intensa ou violeta.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,15 g de tiabendazol e proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Tiabendazol*.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de tiabendazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*, aquecer em banho-maria, por 15 minutos, agitando ocasionalmente, esfriar, completar o volume para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 *M* e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M*. Dessa solução, pipetar 5 mL, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão de mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções

resultantes em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_7N_3S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,5: dissolver 13,8 g de fosfato de sódio monobásico em 2000 mL de água. Ajustar o pH da solução, com ácido fosfórico, para $3,5 \pm 0,05$.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,5* e álcool metílico (54:46).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de tiabendazol, para um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M, homogeneizar e aquecer em banho-maria por 30 minutos. Esperar esfriar à temperatura ambiente e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros 20 mL do filtrado.

Solução padrão: dissolver quantidade de tiabendazol SQR, pesada com exatidão, em ácido clorídrico 0,1 M e realizar diluições quantitativas, se necessário, até obter solução a 2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 960 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_7N_3S$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Manter em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TIABENDAZOL POMADA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_7N_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

B. Dispensar quantidade da pomada equivalente a 10 mg de tiabendazol em 5 mL de ácido clorídrico *M*, adicionar 5 mg de cloridrato de dimetil-*p*-fenilenodiamina e homogeneizar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó, agitar e deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR. Desenvolve-se coloração azul intensa ou azul-violeta.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar quantidade da pomada equivalente a 50 mg de tiabendazol e transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL de capacidade, com auxílio de 50 mL de éter etílico. Agitar para dissolver a pomada e extrair com quatro porções de 40 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*. Reunir o extrato aquoso em balão volumétrico de 250 mL e aquecer levemente para eliminar resíduos de éter etílico. Resfriar e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M*. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M*, de modo a obter solução a 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_7N_3S$ na pomada a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TIABENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_7N_3S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, há máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro de tiabendazol SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal do cromatograma da *Solução padrão*.

C. Transferir para tubo de ensaio, volume de suspensão oral equivalente a 50 mg de tiabendazol, adicionar 10 mL de ácido clorídrico *M* e agitar energicamente. Transferir 5 mL para tubo de ensaio, adicionar 5 mg de cloridrato de dimetil-*p*-fenilenodiamina e agitar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó e agitar. Deixar em repouso por dois minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul intensa ou azul-violeta.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Esvaziar completamente o conteúdo da quantidade de frascos determinada na **Tabela 1** em *Determinação de volume (5.1.2)*, previamente agitados, em provetas correspondentes, limpas e secas, providas de tampa. Observar imediatamente sob condições adequadas de visibilidade. O conteúdo deve escorrer com fluidez, a suspensão deve se apresentar homogênea, viscosa, isenta de grumos e partículas estranhas. Após 24 horas de repouso, pode apresentar ligeira sedimentação, que deve ressuspender após agitação.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,4 a 7,0. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,25 g de tiabendazol para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*. Aquecer em banho-maria por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M* e filtrar. Diluir, sucessivamente em ácido clorídrico 0,1 *M*, até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_7N_3S$ na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Tampão fosfato pH 3,1: dissolver 13,8 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado em 2000 mL de água. Ajustar o pH da solução com ácido fosfórico em $3,10 \pm 0,05$.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato pH 3,1* e álcool metílico (65:35).

Solução amostra: transferir volume da suspensão oral, equivalente a 500 mg de tiabendazol, para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de tiabendazol SQR em ácido clorídrico 0,1 M para obter solução a 2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é, no mínimo, 960 pratos teóricos. O fator de cauda é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

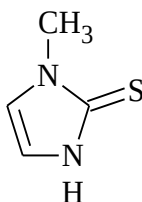
Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C₁₀H₇N₃S na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TIAMAZOL
Thiamazolum

C₄H₆N₂S; 114,17

tiamazol; 08504

1,3-Diidro-1-metil-2*H*-imidazol-2-tiona

[60-56-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₄H₆N₂S, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco ou levemente amarelado.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, em cloreto de metileno e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 143 °C a 146 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C por duas horas, e dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de tiamazol SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 300 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em solução de ácido sulfúrico a 0,28% (v/v), há máximos de absorção em 211 nm e em 251 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 251 nm e 211 nm está compreendida entre 2,5 e 2,7.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, álcool isopropílico e tolueno (1:24:75) 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 álcool metílico.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de tiamazol SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha no cromatograma obtido com a *Solução (1)*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela do cromatograma obtido com a *Solução (2)*. Expor a placa aos vapores de iodo durante 30 minutos, o cromatograma apresenta dois pontos claramente separados.

A versão da monografia avaliada em Julho de 2014 não traz essa frase final. Após a exposição aos vapores de iodo durante 30 minutos, a mancha obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela do cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas, coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano com especial desativação para compostos básicos, com espessura do filme de 0,5 mm; temperatura da coluna de 100 °C a 250 °C (100 °C mantida durante dois minutos após a injeção, aumentada a 250 °C de dois a sete minutos e mantida à 250 °C durante o período de sete a 22 minutos), temperatura do injetor a 150 °C e temperatura do detector a 250 °C; utilizando hélio como gás de arraste e auxiliar à chama do detector; fluxo de 1,5 mL/minuto.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em clorofórmio.

Solução (2): solução a 0,01 mg/mL da amostra em clorofórmio.

Solução (3): dissolver 5 mg de 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina SQR (*Impureza A*), 5 mg de 1-metil-1H-imidazol SQR (*Impureza B*) e 5 mg de 1-metil-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol SQR (*Impureza C*) em clorofórmio até completar 50 mL. Transferir 1 mL dessa solução para um balão de 10 mL e completar o volume com clorofórmio.

Injetar, separadamente, replicatas de 1 µL da *Solução (2)* e da *Solução (3)*. O tempo de retenção do tiamazol é cerca de 6,5 minutos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,3 para a *Impureza A*, 0,4 para a *Impureza B*, 0,7 para a *Impureza C* e 1,0 para o tiamazol. A resolução entre os picos da *Impureza B* e da *Impureza A* é, no mínimo, 1,5.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, utilizando divisão de fluxo de 3:20. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao tiamazol. As áreas obtidas com as *Impurezas A, B e C* no cromatograma da *Solução (1)* são, no máximo, iguais às áreas correspondentes obtidas com a *Solução (3)* (0,1%). Nenhuma área de qualquer outra impureza é maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos, exceto a sob o pico principal, obtidos no cromatograma da *Solução (1)*, é, no máximo, cinco vezes a área sob o pico principal da *Solução (2)* (0,5%). Desconsiderar picos com área até 0,2 vezes a área sob o pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,02%).

Selênio. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução de 2,3-diaminonaftaleno: dissolver 0,1 g de 2,3-diaminonaftaleno e 0,5 g de cloridrato de hidroxilamina em ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Preparar a solução no dia do ensaio.

Solução amostra: com 0,1 g da amostra proceder conforme descrito em *Método de combustão (5.3.3.3)*, *Método do frasco de combustão em pressão atmosférica*, utilizando 25 mL de ácido nítrico diluído (1:30) como solução absorvedora. Concluída a combustão completa da amostra, lavar a tampa com pequena porção de água e transferir a solução para béquer, lavar o equipamento com 25 mL de

água e juntá-la à solução anterior. Ferver suavemente por 10 minutos e esfriar até a temperatura ambiente.

Solução padrão: pesar, com exatidão, cerca de 40 mg de selênio, dissolver em 100 mL de ácido nítrico diluído (1:2), se necessário aquecer em banho-maria para dissolver, transferir para balão volumétrico de 1000 mL com auxílio de água, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Transferir 3 mL dessa solução para béquer de 150 mL, adicionar 25 mL de água e 25 mL de ácido nítrico diluído (1:30).

Solução branco: misturar 25 mL de água e 25 mL de ácido nítrico diluído (1:30).

Procedimento: transferir a *Solução amostra*, a *Solução padrão* e a *Solução branco* para béqueres separados, ajustar o pH em $2,0 \pm 0,2$ com solução de hidróxido de amônio (1:2) e completar a volume para 60 mL com água. Transferir cada solução para funil de separação âmbar. Lavar cada béquer com 10 mL de água e juntar a cada funil de separação respectivamente. Acrescentar 0,2 g de cloridrato de hidroxilamina, agitar suavemente para solubilizar. Adicionar imediatamente 5 mL de *Solução de 2,3-diaminonaftaleno*, agitar e deixar em repouso por 100 minutos. Adicionar 5 mL de cicloexano em cada funil de separação, agitar durante dois minutos e separar as fases. Centrifugar os extratos de cicloexano para remover qualquer água remanescente. Determinar as absorvâncias dos extratos de cicloexano da *Solução padrão* e da *Solução amostra* em 378 nm. Utilizar extrato de cicloexano da *Solução branco* para ajuste do zero. A absorvância da *Solução amostra* é, no máximo, igual à da *Solução padrão*.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Realizar o teste com 12 mL da solução a 10% p/v em água. Preparar solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo diluída (1 ppm Pb)*. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C por duas horas. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em 75 mL de água. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV e homogeneizar. Adicionar, sob agitação, 30 mL de nitrato de prata 0,1 M e 1 mL de azul de bromotimol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração azul esverdeada permanente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 11,417 mg de $C_4H_6N_2S$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

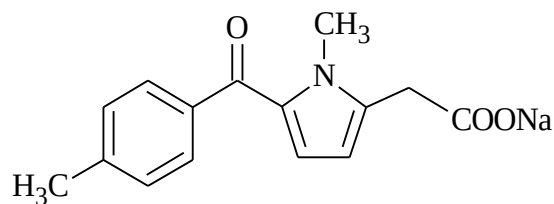
Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor da síntese de hormônios tireoidianos.

TOLMETINA SÓDICA*Tolmetinum natricum* $C_{15}H_{14}NNaO_3$; 279,27

tolmetina sódica; 08743

Sal de sódio do ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-acético (1:1)

[35711-34-3]

 $C_{15}H_{14}NNaO_3 \cdot 2H_2O$; 315,30

tolmetina sódica di-hidratada; 11397

Sal de sódio do ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirrol-2-acético di-hidratada (1:1:2)

[64490-92-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{14}NNaO_3$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino levemente amarelado ou laranja.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de tolmetina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em tampão fosfato *M*/15 pH 7,0, há máximos nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de tolmetina sódica SQR.

C. Pesar 1 g de amostra e dissolver em 20 mL de água. Satisfaz às reações do íon sódio (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando placa coberta com, aproximadamente, 0,25 mm de sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio e ácido acético glacial (95:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,125 g de amostra em 10 mL de álcool metílico, obtendo solução a 12,5 mg/mL.

Solução (2): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de tolmetina sódica SQR em álcool metílico, de modo a obter uma solução com concentração 12,5 mg/mL. Diluir uma porção dessa solução, quantitativamente, em álcool metílico, de modo a obter uma solução com concentração de 62,5 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma até o solvente atingir 3/4 do comprimento da placa. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde à obtida no cromatograma com a *Solução (2)*. Nenhuma mancha secundária é mais intensa que a da *Solução (2)* (0,5%). O total de impurezas não é maior que 2%

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10), como gases auxiliares à chama do detector, coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante cinco minutos, aumentada a 175 °C a 8°C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida à esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor de 70 °C e temperatura do detector de 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

Solução amostra: dissolver, quantitativamente, cerca de 1 g da amostra em 50 mL de água isenta de compostos orgânicos.

Solução padrão: preparar uma solução, em água isenta de compostos orgânicos, contendo em cada mililitro: 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxano e 2 µg de tricloroetileno.

Injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da solução amostra. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas, comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limites: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxano 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm. Cumpre o teste.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Utilizar 1 g de amostra. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por quatro horas. Entre 10,4% e 12,4%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, com exatidão, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver, sob aquecimento, em 150 mL de ácido acético glacial. Esfriar à temperatura ambiente e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final

potenciometricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,927 mg de $C_{15}H_{14}NNaO_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

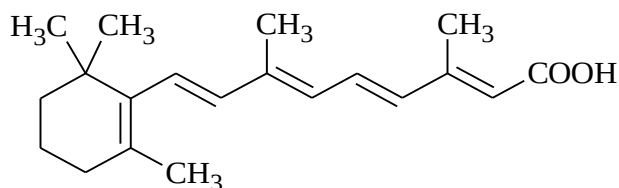
Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

TRETINOÍNA
Tretinoinum

C₂₀H₂₈O₂; 300,44

tretinoína; 08848

Ácido retinoico

[302-79-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C₂₀H₂₈O₂, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, amarelo ou laranja-claro. Temperatura de fusão (5.2.2): funde a 182 °C, com decomposição.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em clorofórmio e em álcool metílico, pouco solúvel em éter etílico, muito pouco solúvel em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

Nota: proceder às análises ao abrigo da luz direta e empregar vidraria âmbar.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio, previamente dessecada, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de tretinoína SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas e limite de isotretinoína. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as *Soluções* (1), (2), (3), (4), e (5) como descrito a seguir.

Solução (1): transferir 0,1 g da amostra, exatamente pesados, para balão volumétrico de 50 mL, dissolver com álcool metílico, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (2): transferir 10 mg de isotretinoína SQR, exatamente pesados, para balão volumétrico de 10 mL, dissolver com álcool metílico, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Solução (3): transferir 1 mL da *Solução* (2) para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução (4): transferir 1 mL da *Solução (2)* e 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 25 mL, misturar, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Solução (5): transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool metílico e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL de cada uma das *Soluções (1), (2), (3), (4) e (5)*. O desvio padrão das áreas sob os picos principais é, no máximo, 2,0% em duas injeções sucessivas. No cromatograma da *Solução (4)*, a resolução entre tretinoína e isotretinoína é, no mínimo, 2,0.

Procedimento: Injetar, separadamente, 10 µL de cada uma das *Soluções (1), (2), (3), (4) e (5)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)* a área sob o pico exato da isotretinoína é, no máximo, igual à área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (3)* (2,0%) e a soma das áreas sob todos os picos obtidos na *Solução (1)*, com exceção das sob os picos da tretinoína, do solvente e sob o pico da isotretinoína, é, no máximo, igual à área sob o pico principal obtido com a *Solução (5)* (0,5%).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar *Método I*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g de amostra, à temperatura ambiente, sob pressão reduzida, por 16 horas, até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo, 0,1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA.

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, com exatidão, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 70 mL de acetona. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV equivale a 30,044 mg de C₂₀H₂₈O₂.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 353 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Realizar a análise ao abrigo da luz direta.

Fase móvel: álcool metílico e água (77:23), com 0,5% (v/v) de ácido acético glacial; se necessário, ajustar para obter um tempo de retenção para a tretinoína em torno de 18 minutos.

Solução amostra: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em álcool metílico para obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico âmbar de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade exatamente pesada de tretinoína SQR em álcool metílico para obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico âmbar de 50 mL e completar o volume com álcool metílico, obtendo solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar separadamente 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C₂₀H₂₈O₂ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz, em temperatura não excedendo 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Queratolítico.

TRETINOÍNA CREME

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{28}O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1.). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Manter a amostra e suas soluções ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão fosfato: dissolver 1,38 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico diluído.

Fase móvel: mistura de *Tampão fosfato* e tetraidrofurano (55:45). Realizar os ajustes necessários para que o tempo de retenção seja de 15 minutos.

Diluyente: mistura de água e ácido fosfórico a 10% (v/v) (9:1).

Solução amostra: transferir uma quantidade, pesada com exatidão, de creme, equivalente a 1 mg de tretinoína para um balão volumétrico âmbar de 50 mL e adicionar 20 mL de tetraidrofurano. Agitar para dispersar o creme, completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL desta solução para um balão volumétrico âmbar de 25 mL e completar o volume com a mistura de tetraidrofurano e *Diluyente* (3:2). Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: dissolver uma quantidade, pesada com exatidão, de tretinoína SQR em tetraidrofurano para obter uma solução de concentração 0,4 mg/mL. Realizar diluições sucessivas desta solução com uma mistura de tetraidrofurano e *Diluyente* (3:2), até obter uma solução de concentração 4 μ g/mL.

Injetar replicatas de 25 μ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registradosé, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 25 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{28}O_2$ no creme a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TRETINOÍNA GEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{20}H_{28}O_2$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 300 nm a 450 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel F₂₅₄, como suporte, e mistura de cicloexano e álcool isopropílico (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver uma quantidade de gel equivalente a cerca de 1,25 mg de tretinoína em álcool metílico aquecido. Deixar esfriar à temperatura ambiente. Extrair com três porções de 50 mL de hexano. Lavar o extrato com 20 mL de água e filtrar com sulfato de sódio anidro. Evaporar o filtrado até secar, em evaporador rotatório, em temperatura não excedendo a 60 °C. Dissolver o resíduo em 5 mL de álcool metílico.

Solução (2): solução a 0,25 mg/mL de tretinoína SQR em álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 353 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

Fase móvel: solução de ácido acético glacial a 0,5% (v/v) em mistura de álcool metílico e água (77:23).

Solução (1): utilizar a *Solução (1)* obtida no método **A.** para *Identificação*.

Solução (2): diluir 3 mL da *Solução (1)* com álcool metílico para 100 mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (3,0%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

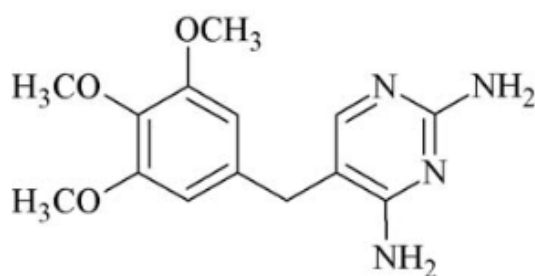
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Manter a amostra e suas soluções ao abrigo da luz direta. Dissolver uma quantidade de gel equivalente a cerca de 0,5 mg de tretinoína em clorofórmio e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 365 nm, utilizando clorofórmio para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{20}H_{28}O_2$ no gel a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A (1\%, 1\text{ cm}) = 1430$, em 365 nm, em clorofórmio.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TRIMETOPRIMA*Trimethoprimum* $C_{14}H_{18}N_4O_3$; 290,32

trimetoprima; 08921

5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinadiazina

[738-70-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{14}H_{18}N_4O_3$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino, branco ou branco amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, moderadamente solúvel em álcool metílico, pouco solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 199 °C a 203 °C.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de trimetoprima SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Transferir cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 25 mL de álcool etílico. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 0,002% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução a 0,002% (p/v), há máximo em 287 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de trimetoprima SQR. A absorção máxima não deve diferir mais do que 3,0%.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico relativo à trimetoprima da *Solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,3 mL/minuto.

Tampão perclorato pH 3,6: dissolver 1,405 g de perclorato de sódio em 950 mL de água, ajustar o pH em 3,6 com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

Fase móvel: mistura de *Tampão perclorato pH 3,6* e álcool metílico (7:3). Fazer ajustes, se necessário.

Solução (1): transferir, quantitativamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de *Fase móvel*. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver quantidades, pesadas com exatidão, de trimetoprima SQR e de diaveridina em *Fase móvel* e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução contendo, respectivamente, 10 µg/mL e 5 µg/mL de cada substância.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*. A resolução entre os picos de diaveridina e trimetoprima SQR é, no mínimo, 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução (1)*, registrar o cromatograma por, no mínimo, 11 vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza na amostra segundo a equação:

$$100 \left\{ Fr_i / \left[\sum (Fr_i) + Fr_t \right] \right\}$$

em que

F = fator de resposta relativo, 0,53 para o pico com tempo de retenção relativo de 0,9 (4-amino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidin-2-ol); 0,43 para o pico com tempo de retenção relativo de 2,3((2,4-diaminopirimidin-5-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona); 0,66 para o pico com tempo de retenção relativo de 2,7 (ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico); 0,5 para o pico com tempo de retenção relativo de 10,3 (3,4,5-trimetoxibenzoato de metila) e 1,0 para quaisquer outros picos, em relação à trimetoprima;

r_i = área sob o pico de qualquer impureza individual obtido para a *Solução teste*;

r_t = área sob o pico de trimetoprima obtido para a *Solução teste*.

No máximo, 0,1% de qualquer impureza individual. A soma das porcentagens de todas as impurezas presentes é, no máximo, 0,2%. Não considerar picos relativos ao solvente.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por quatro horas ou até peso constante. No máximo, 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,3 g da amostra em 60 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,032 mg de $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

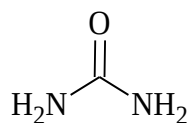
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

UREIA*Ureum*CH₄N₂O; 60,06

ureia; 01711

Ureia

[57-13-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de CH₄N₂O, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó branco, cristalino ou cristais transparentes, levemente higroscópicos.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 132 °C a 135 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ureia SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Aquecer 0,5 g da amostra em tubo de ensaio. Ocorre liquefação com liberação de amônia. Prosseguir o aquecimento até turvação do líquido e resfriar. Dissolver a massa fundida em 10 mL de água, adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR e uma gota de sulfato cúprico SR. Desenvolve-se coloração violeta-avermelhada.

C. Dissolver 0,1 g da amostra em 1 mL de água e adicionar 1 mL de ácido nítrico SR. Produz-se precipitado branco cristalino de nitrato de ureia.

ENSAIOS DE PUREZA

Resíduo insolúvel em etanol. Dissolver 5 g da amostra em 50 mL de etanol levemente aquecido. Se algum resíduo insolúvel for observado, filtrar a solução em papel de filtro tarado. Lavar o resíduo e o papel de filtro com 20 mL de etanol levemente aquecido e dessecar em estufa a 105 °C por uma hora. No máximo, 2 mg (0,04%).

Amônia (5.3.2.6). Dissolver 10 g da amostra em 50 mL de água. Utilizar 0,1 mL da solução. No máximo, 0,05% (500 ppm).

Cloretos (5.3.2.1). Determinar em 5 g da amostra. No máximo, 0,007% (70 ppm).

Sulfatos (5.3.2.2). Determinar em 2 g da amostra. Utilizar 0,5 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo, 0,012% (120 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método I*. Determinar em 2 g da amostra. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por duas horas. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,1%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Pesar, com exatidão, cerca de 0,5 g da amostra, dissolver em água e diluir para 200 mL com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl - semimicrodeterminação (5.3.3.2.2)*, utilizando 2 mL da solução obtida. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 0,303 mg de CH₄N₂O.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

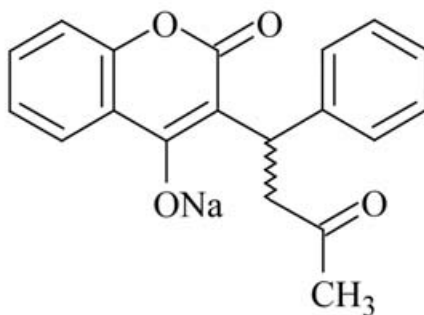
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Queratolítico.

VARFARINA SÓDICA
Warfarinum natricum



$C_{19}H_{15}NaO_4$; 330,31

varfarina sódica; 09101

Sal de sódio de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-ona (1:1)

[129-06-6]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{19}H_{15}NaO_4$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco e higroscópico. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): o precipitado obtido no teste **A.** de *Identificação*, dessecado em estufa a 105 °C, funde entre 159 °C a 163 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver cerca de 1 g de amostra em 25 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico e filtrar. Utilizar o filtrado para realizar o teste. No espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo de varfarina obtido no filtrado, disperso em óleo mineral, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de varfarina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (2)*, em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*.

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 cerca de 1 g de amostra em 10 mL de água. Adicionar 5 mL de ácido nítrico e filtrar. Adicionar, ao filtrado, 2 mL de dicromato de potássio SR e agitar por cinco minutos. Deixar em repouso por 20 minutos. A solução obtida não apresenta coloração azul-esverdeada, quando comparada com o branco.

E. O filtrado utilizado no teste **A.** de *Identificação* satisfaz às reações do íon sódio (**5.3.1.1**).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água. A preparação é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 7,2 a 8,6. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, cloreto de metileno e cicloexano (20:50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,20 g da amostra em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 2 mL da *Solução (1)* em 10 mL de acetona.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* em 200 mL de acetona.

Solução (4): dissolver 40 mg de varfarina SQR em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (5): transferir 10 mg de acenocumarol SQR e 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL, diluir com acetona e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal, não pode ser mais intensa que a obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,1%). O teste somente é válido se, no cromatograma obtido com a *Solução (5)*, existirem duas manchas claramente separadas e a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (3)* for claramente visível.

Cetonas fenólicas. Pesar, com exatidão, cerca de 1,25 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 10 mL e dissolver com hidróxido de sódio 0,5 M. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Deixar a solução em repouso por 15 minutos. Medir a absorvância da solução resultante em 385 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,5 M para ajuste do zero. A absorvância em 385 nm é de, no máximo, 0,20.

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Dissolver 4 g da amostra em 45 mL de água. Adicionar 5 mL de ácido acético glacial e agitar vigorosamente até o precipitado aglomerar. Filtrar e determinar em 25 mL da solução obtida, utilizando ácido acético glacial para o ajuste do pH. No máximo, 0,001% (10 ppm).

Água (5.2.20.1). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 4,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, quantitativamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Diluir até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 308 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{19}H_{15}NaO_4$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo líquido provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Tampão pH 7,4: dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 250 mL de água. Adicionar 160 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água até 1000 mL. Ajustar o pH para 7,4 com hidróxido de sódio ou com ácido fosfórico.

Fase móvel: mistura de álcool metílico, água e ácido acético glacial (68:32:1).

Diluyente: mistura de *Tampão pH 7,4* e acetonitrila (85:15).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra com *Diluyente*, para obter solução a 1 mg/mL. Diluir, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 100 µg/mL.

Solução padrão: transferir 25 mg de varfarina SQR para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Tampão pH 7,4* e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos, para obter solução a 1 mg/mL. Completar o volume com *Tampão pH 7,4*. Diluir, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 100 µg/mL.

Solução de resolução: transferir 0,1 g de propilparabeno SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de acetonitrila e deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos. Completar o volume com acetonitrila. Homogeneizar. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 2,5 mL da *Solução padrão* de 1 mg/mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 100 µg/mL de propilparabeno e de varfarina, respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de propilparabeno e de varfarina é, no mínimo, 2,0. O desvio padrão relativo para as áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de $C_{19}H_{15}NaO_4$ na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

VARFARINA SÓDICA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5%, da quantidade declarada de $C_{19}H_{15}NaO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 200 mg de varfarina sódica, adicionar 50 mL de água, centrifugar e filtrar o sobrenadante. Extrair com 50 mL de éter etílico e transferir a fase aquosa para um segundo funil de separação, descartando a fase orgânica. Ajustar o pH da fase aquosa para 2,5 com ácido clorídrico. Extrair com 50 mL de clorofórmio e transferir a fase orgânica para um terceiro funil de separação. Extrair com 50 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 0,004% (p/v), descartando a fase orgânica. Ajustar o pH da fase aquosa para 2,5 com ácido clorídrico. Filtrar e lavar o precipitado com quatro porções de 5 mL de água. Caso o precipitado não esteja branco ou quase branco, dissolver em um volume mínimo de uma solução de hidróxido de sódio a 0,004% (p/v), diluir até 50 mL com água e repetir o processo de extração. Secar em dessecador, sob pressão reduzida, durante quatro horas. O precipitado satisfaz ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Varfarina sódica*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 30 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{15}NaO_4$ dissolvida no meio, comparando as respostas obtidas com a solução de varfarina SQR na concentração de 0,0005% (p/v), preparada em *Fase móvel*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{15}NaO_4$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Varfarina sódica*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de varfarina sódica para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Diluente* e deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos. Completar o volume com *Diluente*, homogeneizar e filtrar. Diluir, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 100 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{15}NaO_4$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

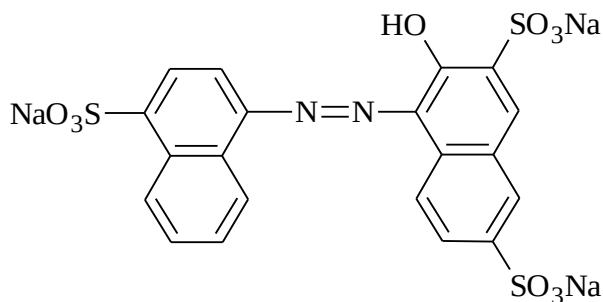
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VERMELHO AMARANTO



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$; 604,46

CI 16185

vermelho amarantho; 11356

Sal sódico do ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazênil]-2,7-naftalenodissulfônico (3:1) [915-67-3]

Contém, no mínimo, 85,0% de $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, castanho avermelhado, higroscópico. Solução aquosa de cor vinho.

Solubilidade. Solúvel em água, em álcool metílico e em glicerol, pouco solúvel em álcool etílico, insolúvel em éter etílico e em acetona.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), há máximos em 519 nm, 330 nm e 217 nm e mínimos em 360 nm e 310 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de vermelho amarantho SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em água.

Solução (2): solução a 10 mg/mL de amarantho SQR em água.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 25 mL com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (4,0%).

Chumbo, cobre, estanho, zinco. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar 2 g da amostra em cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ($\pm 350\text{ }^{\circ}\text{C}$); levar à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de $450\text{ }^{\circ}\text{C}$. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante três a quatro horas ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotear 1 mL a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica calibrado previamente e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo, 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

Cloretos e sulfatos. Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, 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 uma 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 gotear, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v) ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado, e calcinar em mufla a $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{sulfatos}$$

em que

N = gramas de sulfato de bário;

p = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 5,0% de cloretos e sulfatos.

Substâncias insolúveis em água. Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo, em estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quatro horas e pesar. No máximo, 0,5%.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,004% (40 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ por quatro horas ou a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ por três horas. No máximo, 10,0%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar solução amostra conforme descrito em *Identificação*. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 519 nm, utilizando acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 564$, em 481 nm, em base anidra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

VERMELHO AMARANTO LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-2,7-naftalenodissulfônico (3:1) – vermelho amaranto - sobre substrato de alumina.

vermelho amaranto laca de alumínio; 11435
[12227-62-2]

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, vermelho. Higroscópico.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. Solúvel em hidróxido de sódio *M*, porém o corante decompõe-se lentamente em pH alcalino.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, de uma solução contendo a amostra a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 *M* (pH 5,6), previamente solubilizada em hidróxido de sódio *M*, há máximos em cerca de 519 nm, 330 nm e 217 nm e mínimos em 360 nm e 310 nm, idênticos aos observados no espectro de solução de vermelho amaranto SQR, preparado da mesma maneira.

B. Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. A um deles, adicionar 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL em álcool etílico, recém preparada. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água, solução concentrada de amônia (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas como descrito a seguir:

Solução (1): 0,25 g de amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

Solução (2): 0,05 g de amaranto SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

Solução (3): diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL, com o mesmo diluente.

Solução (4): diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (4,0%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de álcool butílico, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

Cloretos e sulfatos. Pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água, deixando em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra, diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

Medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado, e calcinar em mufla a 500 °C durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{sulfatos}$$

em que

N = gramas de sulfato de bário;

p = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 2,0% de cloretos e sulfatos.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar a amostra a 120 °C por quatro horas ou a 135 °C por três horas. No máximo, 20,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Pesar cerca de 0,1 g da amostra em cadinho previamente seco e pesado e incinerar a 800 °C durante duas horas. Deve conter entre 40,0% e 55,0%.

DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito no método **A.** de *Identificação* e ler a absorvância no máximo de absorção em cerca de 519 nm (**5.2.14**). Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{436 \times p} = \% \text{ de vermelho amaranth na amostra em 519 nm}$$

em que

p = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

Alternativamente pode-se considerar $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 436$, em 519 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

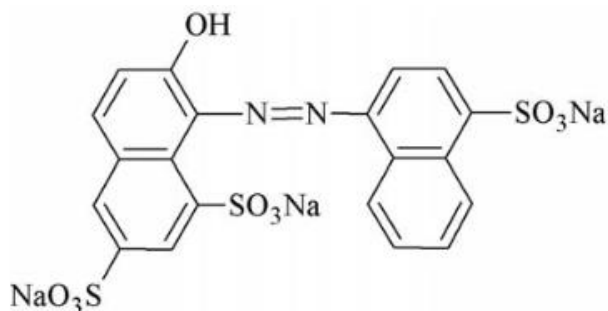
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

VERMELHO DE PONCEAU



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$; 604,46

CI 16255; E 124

vermelho de ponceau; 11248

Sal sódico do ácido 7-hidroxi-8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-1,3-naftalenodissulfônico (3:1)
[2611-82-7]

Contém, no mínimo, 82,0% de $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, vermelho, higroscópico. A solução aquosa é de cor vermelha.

Solubilidade. Solúvel em água e em álcool metílico, insolúvel em álcool etílico, em acetona, em éter etílico e em glicerol.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), há máximos em 507 nm, 332 nm, 245 nm e 215 nm e mínimos em 375 nm, 300 nm e 238 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de vermelho de ponceau SQR.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônia (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 10 mg/mL da amostra em água.

Solução (2): solução a 10 mg/mL de vermelho de ponceau SQR em água.

Solução (3): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 50 mL com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar à luz ambiente e sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (2,0%).

Chumbo, cobre, estanho, zinco. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar cadinho de sílica, acrescentar 2 g da amostra e queimar brandamente sobre tela de amianto ($\pm 350\text{ }^{\circ}\text{C}$); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de $450\text{ }^{\circ}\text{C}$. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante três a quatro horas ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 mL a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica, previamente calibrado, para leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo, 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

Cloretos e sulfatos. Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, isento de sulfato, e agitar bem. Transferir para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução saturada de cloreto de sódio. Homogeneizar. Após uma hora, filtrar em papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6086 \times 100}{p} = \% \text{sulfatos}$$

em que

N = gramas de sulfato de bário;

p = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 8,0% de cloretos e sulfatos.

Substâncias insolúveis em água. Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente (80°C a 90°C) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quatro horas e pesar. No máximo, 0,2%.

Arsênio (5.3.2.5). Utilizar o *Método I*. Determinar em 3 g da amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,004% (40 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ por quatro horas ou a $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ por três horas. No máximo, 10,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar solução amostra conforme descrito em *Identificação*. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 507 nm, utilizando acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 442,5$, em 507 nm, em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

VERMELHO DE PONCEAU, LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 7-hidroxi-8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-1,3-naftalenodissulfônico (3:1) - vermelho de ponceau – sobre substrato de alumina.

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% da quantidade declarada no rótulo.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, avermelhado. Higroscópico.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água e em álcool etílico. Solúvel em hidróxido de sódio *M*, porém o corante decompõe-se lentamente em pH alcalino.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 *M* (pH 5,6), há máximos em 507 nm, 332 nm, 245 nm e 215 nm e mínimos em 375 nm, 300 nm, e 238 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de vermelho de ponceau SQR.

B. Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. A um deles adicionar 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL em álcool etílico, recém preparada. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

ENSAIOS DE PUREZA

Corantes subsidiários. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool butílico, álcool etílico, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): 0,25 g da amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

Solução (2): 0,05 g de vermelho de ponceau SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

Solução (3): diluir a *Solução (2)*, de modo a obter solução a 1 mg/mL com o mesmo diluente.

Solução (4): diluir a *Solução (1)*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde, em posição, cor e intensidade, àquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquela obtida com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (2,0%).

Cloretos e sulfatos. Pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água e deixar em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra, diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 *M* SV em

potenciômetro, com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

Medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante uma hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6086 \times 100}{p} = \% \text{sulfatos}$$

em que

N = gramas de sulfato de bário;

p = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 2,0% de cloretos e sulfatos.

Perda por dessecação (5.2.9.1). Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar a amostra a 120 °C por quatro horas ou a 135 °C por três horas. No máximo, 20,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 0,1 g da amostra e calcinar a (800 ± 25) °C. Entre 40,0% e 55,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no visível* (5.2.14). Efetuar as diluições como descrito no método **A.** em *Identificação* e ler a absorvância do máximo de absorção, em cerca de 507 nm. Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{442,5 \times p} = \% \text{ de vermelho de ponceau na amostra em 507 nm}$$

em que

p = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

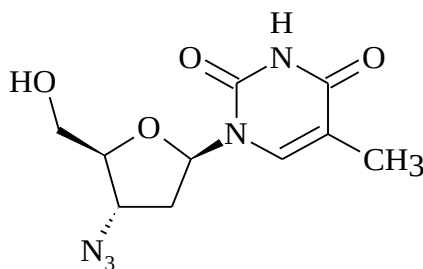
Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Corante.

ZIDOVUDINA*Zidovudinum* $C_{10}H_{13}N_5O_4$; 267,25

zidovudina; 09256

3'-Azido-3'-desoxitimidina

[30516-87-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{13}N_5O_4$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino branco a branco amarelado. Apresenta polimorfismo. Temperatura de fusão (5.2.2): em torno de 124 °C.

Solubilidade. Moderadamente solúvel em água, solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Rotação óptica específica (5.2.8): +60,5 a +63,0, a 25°C, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em álcool etílico.

IDENTIFICAÇÃO

No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de zidovudina SQR, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 0,5 g em 50 mL de água, aquecendo se necessário. A solução não é mais corada que a mistura de 1 mL da *Solução padrão de cor SC G (5.2.12)* com 7 mL de água.

Substâncias relacionadas 1. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de álcool metílico e cloreto de metileno (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,2 mg de amostra em álcool metílico e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver em álcool metílico 20 mg de timina SQR, 20 mg da impureza A (1-[(2R,5S)-5-hidroxi-metil-2,5-di-hidro-2-furil]-5-metilpirimidino-2,4(1H, 3H)-diona), 20 mg de trifenilmetanol, adicionar 1 mL da *Solução (1)* e diluir para 100 mL com álcool metílico.

Solução (3): diluir 5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com álcool metílico.

Desenvolver o cromatograma. Aguardar a ascensão do solvente até 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa, deixar secar ao ar por cinco minutos e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a mancha correspondente à impureza A não é mais intensa do que a mancha correspondente, obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,5%) e qualquer mancha, com exceção da principal e as manchas correspondentes às impurezas de zidovudina e timina, não são mais intensas do que a mancha correspondente à zidovudina no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Nebulizar a placa com solução de vanilina a 1% (p/v) em ácido sulfúrico. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente ao trifenilmetanol não é mais intensa do que a mancha correspondente no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,5%). O teste é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresentar quatro manchas claramente separadas, correspondentes à timina, à impureza A, à zidovudina e ao trifenilmetanol, em ordem crescente de fator de retenção (R_f).

Substâncias relacionadas 2. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

Solução (1): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Fase móvel*, para obter solução a 1 mg/mL.

Solução (2): transferir 0,25 mL da *Solução teste* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Solução (3): dissolver quantidade, pesada com exatidão, de timina SQR em álcool metílico, para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

Solução (4): dissolver quantidade, pesada com exatidão, da impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1H,3H)-diona) em *Fase móvel*, para obter solução a 0,1 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução* descrita em *Doseamento*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5 para o pico de zidovudina e para o pico da impureza B. A resolução entre a zidovudina e a impureza B é, no mínimo, 1,4. O desvio padrão relativo das áreas das replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL de cada umas das soluções descritas acima. Registrar os cromatogramas por 1,5 vezes o tempo de retenção do pico principal obtido com a *Solução (1)*. As substâncias são eluídas na seguinte sequência: timina, zidovudina e impureza B. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área sob qualquer pico correspondente à timina não é maior que a área sob o pico no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (2,0%). A área sob qualquer pico correspondente à impureza B, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico correspondente, no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (1,0%). A área sob qualquer outro pico obtido com a *Solução (1)*, com exceção da sob o pico principal, não é maior que a área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,5%). A soma das áreas sob todos os picos, com exceção da sob o pico principal, obtidos com a *Solução (1)*, não é maior do que seis vezes a área sob o pico

obtido com a *Solução (2)* (3,0%). Desprezar qualquer pico com área menor do que 10% da área sob o pico obtido no cromatograma da *Solução (2)*.

Metais pesados (5.3.2.3). Determinar em 1 g da amostra. Transferir para cadinho de sílica e misturar com 0,5 g de óxido de magnésio. Incinerar até a cor se tornar vermelho-escuro sobre chama. Prosseguir até obter massa homogênea branca ou cinzenta. Se após 30 minutos de ignição a cor se mantiver, esfriar, misturar a massa no cadinho com bastão de vidro, repetindo, em seguida, a incineração. Incinerar em mufla a 500-600 °C, por aproximadamente uma hora. O resíduo obtido é dissolvido com duas vezes 5 mL de ácido clorídrico 0,2 M, acrescentando 0,1 mL de fenolftaleína SI. Adicionar hidróxido de amônio 6 M até que se desenvolva a cor rósea. Esfriar. Descorar a solução com ácido acético glacial e acrescentar mais 0,5 mL do ácido. Se necessário, filtrar e diluir a solução com água, para volume de 20 mL. Transferir 12 mL da solução obtida para tubo de Nessler, adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5 e homogeneizar imediatamente.

Preparação padrão: misturar 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* a 0,5 g de óxido de magnésio, em cadinho de sílica. Em seguida, secar a mistura em estufa a 105 °C, incinerando logo após. Prosseguir a técnica do preparo da amostra a partir de “O resíduo assim obtido é dissolvido...”. A 10 mL da solução obtida adicionar 2 mL da solução da amostra.

Procedimento: em cada um dos tubos referentes à amostra e ao padrão adicionar 1,2 mL de tioacetamida SR. A cor marrom que se desenvolve na amostra não deve ser mais intensa do que a obtida com o padrão. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo, 1,0%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,25%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta, a 265 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de álcool metílico e água (20:80).

Solução amostra: dissolver quantidade, pesada com exatidão, da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, pesada com exatidão, de zidovudina SQR em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,2 mg/mL.

Solução de resolução: transferir 5 mg da impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi- β -D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino- 2,4(1*H*,3*H*)-diona) para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL da *Solução padrão* e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 μ L da *Solução de resolução*. O fator de cauda é, no máximo, 1,5 para o pico de zidovudina e para o pico da impureza B. A resolução entre a zidovudina e a impureza B é, no mínimo, 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

ZIDOVUDINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,3 g de zidovudina para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 50 mL de mistura de álcool metílico e água (75:25), deixar em banho de ultrassom durante cinco minutos e completar o volume com álcool metílico. Deixar decantar e diluir o sobrenadante com mistura de álcool metílico e água (75:25), até concentração de 0,0015% (p/v). No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 200 nm a 400 nm, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar, de zidovudina SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar individualmente cada cápsula, transferir o conteúdo para balão volumétrico de 100 mL e pesar novamente. Adicionar 30 mL de mistura de álcool metílico e água (75:25). Deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir com o mesmo solvente até concentração de 0,1 mg/mL.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em mistura de álcool metílico e água (75:25) até concentração adequada e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Tolerância: no mínimo, 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de timina. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

Solução (2): utilizar a *Solução padrão* obtida em *Doseamento*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de timina na amostra a partir da equação:

$$1000 \times C \times \left[\frac{r_1/r_2}{T} \right]$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de timina na *Solução (2)*;

r_1 e r_2 = áreas sob os picos referentes à timina, obtidos nas *Soluções (1)* e *(2)*, respectivamente;

T = quantidade de zidovudina, em miligramas, na massa de pó utilizada para o preparo da *Solução (1)*, conforme determinado em *Doseamento*.

No máximo, 3,0%.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Zidovudina*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de zidovudina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 30 mL de mistura de álcool metílico e água (75:25). Deixar em banho de ultrassom durante 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução padrão: dissolver 10 mg de timina em álcool metílico e transferir para balão volumétrico de 50 mL, quantitativamente, e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL desta solução e 10 mg de zidovudina SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 25 mL de mistura de álcool metílico e água (75:25) e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a timina e 1,0 para a zidovudina. A resolução entre os picos de zidovudina e de timina é, no mínimo, 5,0. O fator de cauda para o pico da zidovudina é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ZIDOVUDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 20 mg de zidovudina para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de álcool metílico e água (75:25). Transferir 15 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução obtida, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de zidovudina SQR.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,0 a 4,0. Determinar em mistura de volume da solução injetável, contendo 0,15 g de zidovudina e 5 mL de cloreto de potássio 0,12 M.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo, 1,0 UE/mg de zidovudina.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de timina. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

Solução (2): utilizar a *Solução padrão* obtida em *Doseamento*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de timina na amostra a partir da equação:

$$1000 \times C \left[\frac{r_1/r_2}{Q} \right]$$

em que

C = concentração, em mg/mL, de timina na *Solução (2)*;

r_1 e r_2 = áreas sob os picos referentes à timina obtidos nas *Soluções (1)* e *(2)*, respectivamente;

Q = quantidade de zidovudina, em miligramas, no volume de solução injetável utilizado no preparo da *Solução (1)*.

No máximo, 1,0%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Zidovudina*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir, quantitativamente, volume da solução injetável equivalente a cerca de 25 mg de zidovudina para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: dissolver 10 mg de timina SQR em álcool metílico e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Transferir 1 mL dessa solução e 10 mg de zidovudina SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 25 mL de mistura de álcool metílico e água (75:25) e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a timina e 1,0 para a zidovudina. A resolução entre os picos de zidovudina e de timina é, no mínimo, 5,0. O fator de cauda para o pico da zidovudina é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ZIDOVUDINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1). Utilizar sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido butílico, n-heptano, acetona e hidróxido de amônio (40:30:30:10) como *Fase móvel*. Aplicar separadamente, em forma de banda, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 5 mg/mL da amostra em mistura de álcool metílico e água (75:25).

Solução (2): solução a 5 mg/mL de zidovudina SQR em mistura de álcool metílico e água (75:25).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida em *Doseamento* corresponde àquele do pico obtido com a *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,0 a 4,0. Determinar em volume da solução oral contendo 0,15 g de zidovudina, acrescido de 5 mL de cloreto de potássio 0,12 M.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de timina. Proceder como descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Solução (1): utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

Solução (2): utilizar a *Solução padrão de timina* obtida em *Doseamento*.

Procedimento: injetar separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico de timina obtido com a *Solução (1)* é, no máximo, 3,0% da área sob o pico de timina obtido com a *Solução (2)*.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta (240 nm); coluna de 125 mm de comprimento e 4,6

mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetato de sódio 0,04 M, álcool metílico, acetonitrila e ácido acético glacial (900:90:10:2).

Solução amostra: transferir volume de zidovudina solução oral equivalente a 0,1 g de zidovudina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão estoque: solução a 1 mg/mL de zidovudina SQR em *Fase móvel*.

Solução padrão de timina: transferir, quantitativamente, cerca de 20 mg de timina para balão volumétrico de 200 mL. Acrescentar 150 mL de *Fase móvel* e deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Solução padrão: transferir 10 mL de *Solução padrão estoque* e 2 mL de *Solução padrão de timina* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,12 para timina e 1,0 para zidovudina. A resolução entre os picos de zidovudina e de timina é, no mínimo, 4,0. O fator de cauda para o pico da zidovudina é, no máximo, 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de zidovudina (C₁₀H₁₃N₅O₄) na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de zidovudina ($C_{10}H_{13}N_5O_4$) e lamivudina ($C_8H_{11}N_3O_3S$).

IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 50 rpm.

Tempo: 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com *Fase móvel* até concentração adequada. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

Tolerância: no mínimo, 80% (Q) da quantidade declarada de zidovudina ($C_{10}H_{13}N_5O_4$) e de lamivudina ($C_8H_{11}N_3O_3S$) se dissolvem em 60 minutos.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de tampão acetato de amônio 0,1 M, álcool metílico e ácido acético glacial (65:35:0,1).

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de zidovudina e 37,5 mg de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de

água e deixar em banho de ultrassom durante 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo uma solução a 30 µg/mL de zidovudina e 15 µg/mL lamivudina.

Solução padrão estoque: pesar, com exatidão, cerca de 75 mg de zidovudina SQR e 37,5 mg de lamivudina SQR. Transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de água. Deixar em banho de ultrassom durante 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo uma solução de 0,75 mg/mL de zidovudina e 0,375 mg/mL de lamivudina.

Solução padrão: transferir 1 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar com *Fase móvel*, obtendo solução padrão de 30 µg/mL de zidovudina e 15 µg/mL lamivudina.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para lamivudina e 1,8 para zidovudina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 2,0%.

Procedimento: injetar separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de zidovudina e de lamivudina nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.