

FARMACOPÉIA BRASILEIRA

QUARTA EDIÇÃO

Parte II

Segundo Fascículo



ATHENEU EDITORA SÃO PAULO

Rua Marconi, 131 - 2.º andar

01047-910 - São Paulo - SP

Fone: (11) 255-1606 - Fax: 255-1798

<http://www.atheneu.com> - e-mail: atheneu@atheneu.com

2000

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Farmacopéia brasileira, parte II, fascículo 2 /
Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia
Brasileira. - 4. ed. - São Paulo : Atheneu
Editora, 2000.

1. Farmacopéia - Brasil I. Comissão Permanente
de Revisão da Farmacopéia Brasileira

00-4883

CDD-615.1181

Índices para catálogo sistemático:

1. Farmacopéia brasileira 615.1181



RESOLUÇÃO Nº 106, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2000.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso da atribuição que lhe confere inciso IV do art. 11 do Regulamento da ANVS aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, em reunião realizada em 13 de dezembro de 2000,

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

adotou a seguinte Resolução e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Fascículo 2 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, em anexo, elaborado pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira-CPRFB, instituída pela Portaria nº 12 - ANVS, de 20 de janeiro de 2000.

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

PARTE II

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

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

MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE
JOSÉ SERRA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIRETOR PRESIDENTE
GONZALO VECINA NETO

DIRETORIA COLEGIADA
GONZALO VECINA NETO
LUÍS CARLOS WANDERLEY LIMA
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA
RICARDO OLIVA
LUIZ MILTON VELOSO COSTA

COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA
PRESIDENTE
CELSO F. BITTENCOURT

CYPRIANO CARDOSO FILHO
Farmacêutico
Associação Brasileira de Farmacêuticos
Rio de Janeiro, RJ

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA
Professor
Curso de Farmácia da Universidade Federal
do Paraná
Curitiba, PR

EDUARDO CHAVES LEAL
Farmacêutico
Instituto Nacional de Controle de Qualidade
em Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

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

ELIZABETH IGNE FERREIRA
Professora
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo
São Paulo, SP

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

GERALDO FENERICH
Farmacêutico
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
do Ministério da Saúde
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI
Professor
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal
de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO
Farmacêutico
Conselho Federal de Farmácia
Brasília, DF

NIKOLAI SHARAPIN
Professor
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal
Fluminense
Niterói, RJ

SALVADOR ALVES PEREIRA
Professor
Faculdade de Farmácia da Universidade
do Grande Rio
Duque de Caxias, RJ

COLABORADORES DO FASCÍCULO 2

ADRIANO MAX MOREIRA REIS

Farmacêutico

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

ALYSON M. DE FREITAS

Bolsista da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em
Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

AMÉLIA T. HENRIQUES

Professora

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

ANA CAROLINA WINKLER

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, PR

ANA CRISTINA PANTOJA

Bolsista da CPRFB

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em
Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

ANA CRISTINA R. DE B. CORREIA

Farmacêutica

Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

ANA PAULA ZANINI FRASSON

Bolsista da CPRFB

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

ANGÉLICA GARCIA COUTO

Bolsista da CPRFB

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

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA

Professor

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

ANTONIO JOSÉ LAPA

Professor

Escola Paulista de Medicina da
Universidade Federal de São Paulo
São Paulo, SP

ARNALDO BANDONI

Professor

Faculdade de Farmácia e Bioquímica da
Universidade de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

BETINA MEDER

Bolsista da CPRFB

Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, PR

CARLOS MITIHIKO NOZAWA

Professor

Universidade Estadual de Londrina
Londrina, PR

CÁTIA INÊS COSTA

Bióloga

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em
Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

CELSO F. BITTENCOURT

Professor

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

CLAUDIA CORREA

Farmacêutica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

CLÉSIO SODATELLI PAIM
Bolsista da CPRFB
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

CHRISTIAN FERNANDES
Bolsista da CPRFB
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

CLEYTON EDUARDO M. DE TOLEDO
Bolsista da CPRFB
Curso de Farmácia da
Universidade Estadual de Maringá
Maringá, PR

CYPRIANO CARDOSO FILHO
Farmacêutico
Associação Brasileira de Farmacêuticos
Rio de Janeiro, RJ

DANIELA SOARES PINTO
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

DÁRCIO CALLIGARIS
Farmacêutico
Fundação para o Remédio Popular/FURP
São Paulo, SP

DARCY AKEMI HOKAMA
Bióloga
BioManguinhos/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

DENIZE CÁSSIA RESENDE
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

DIONARA BUZZATO TADIM
Bolsista da CPRFB
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

EDUARDO AUGUSTO MOREIRA
Professor
Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, PR

EDUARDO CHAVES LEAL
Farmacêutico
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em
Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

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

ELFRIEDE MARIANNE BACCHI
Professora
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo
São Paulo, SP

ELIANE SOUZA CARVALHO
Professora
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

ELIZABETH IGNE FERREIRA
Professora
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo
São Paulo, SP

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

ELISABETH M. R. DE A. LUCIO
Professora
Instituto de Química da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

ELIZABETH VALVERDE M. DOS SANTOS
Professora
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

FERNANDO SOLERA DOS SANTOS
Bolsista da CPRFB
Curso de Farmácia da
Universidade Estadual de Maringá
Maringá, PR

GERALDO FENERICH

Farmacêutico
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Ministério da Saúde
Brasília, DF

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

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

HAROUDO SÁTIRO XAVIER

Professor
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

HISAKO GONDO HIGASHI

Farmacêutica
Instituto Butantan
São Paulo, SP

ISADORA B. BARCELLOS

Farmacêutica
Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO

Professor
Curso de Farmácia da
Universidade Estadual de Maringá
Maringá, PR

JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA

Farmacêutico
Instituto de Tecnologia do Paraná
Curitiba, PR

JOSÉ ÂNGELO SILVEIRA ZUANAZZI

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

JOSÉ APARICIO BRITTES FUNCK

Professor
Curso de Ciências Farmacêuticas do
Centro Universitário Franciscano
Santa Maria, RS

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO

Professor
Laboratório de Fitofármacos da
Universidade de Alfenas
Alfenas, MG

JOSÉ LUIS PINTO FERREIRA

Professor
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

JOSÉ MARIA BARBOSA FILHO

Professor
Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da
Universidade Federal da Paraíba
João Pessoa, PB

JOSÉ MARIA LOPES DE ALMEIDA

Professor
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

KÁTIA BISCHOFF

Farmacêutica
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

KELLY CHRISTINE DA SILVA CARNEIRO

Farmacêutica
Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

KLEYDE DE CARVALHO TEIXEIRA

Química
Fundação Ezequiel Dias
Belo Horizonte, MG

LAUREN C. VAUCHER

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

LAURO DOMINGOS MORETTO

Farmacêutico
Sindicato da Indústria de Produtos
Farmacêuticos no Estado de São Paulo
São Paulo, SP

LEANDRO MACHADO ROCHA

Professor

Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS

Professora

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

LILIA RIBEIRO SERÓDIO

Bióloga

Instituto Vital Brazil
Niterói, RJ

LILIAN AULER MENTZ

Professora

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

LUCIANE VARINI LAPORTA

Farmacêutica

Secretária-executiva da CPRFB,
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

MAGDA KESSLER

Professora

Curso de Letras da
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

MAGDA TARGA MARTINS

Bolsista da CPRFB

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

MARIA AUXILIADÔRA FONTES PRADO

Professora

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

MARIA IRENE G. NARCISO

Engenheira Química

Fundação Ataulpho de Paiva
Rio de Janeiro, RJ

MARINÊS JOST E SOUZA

Farmacêutica

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

MARISTELA ILHA

Bolsista da CPRFB

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

MARTHA ANA GATTUSO

Professora

Faculdade de Ciências Bioquímicas e
Farmacêuticas da Universidade de Rosário
Rosário, Argentina

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

Professora

Departamento de Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

MIRIAM ANDERS APEL

Farmacêutica

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

MIRIAM DE FÁTIMA VIANNA LEONEL

Farmacêutica

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

NELISE GONÇALVES D. E DUARTE

Farmacêutica

Laboratório Universitário Rodolpho Albino
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

NILTON DE SOUZA VIANA JÚNIOR

Farmacêutico

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

NIKOLAI SHARAPIN

Professor

Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

PATRICIA CAVALCANTE P. N. MILLS
Farmacêutica
Laboratório Universitário Rodolpho Albino
Universidade Federal Fluminense
Niterói, RJ

PAULO CÉSAR SANDER
Professor
Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, PR

PAULO LUIZ DE OLIVEIRA
Professor
Instituto de Biotecnologia da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

RAFAEL DEITOS BEGNIS
Auxiliar da CPRFB
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

RENATA NORONHA SILVEIRA
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

RENATA PEREIRA LIMBERGER
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

RICARDO ALVES
Farmacêutico
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo
São Paulo, SP

RICARDO CHIAPPA
Bolsista da CPRFB
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

RICARDO HORÁCIO VIEIRA PIRES
Farmacêutico
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

ROSECLER DA ROSA KULMANN
Farmacêutica
Curso de Farmácia e Bioquímica da
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

RUTH RIESINGER STRATTMANN
Farmacêutica
Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

RUY CARLOS R. BECK
Farmacêutico
Curso de Farmácia e Bioquímica da
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, RS

SALVADOR ALVES PEREIRA
Professor
Faculdade de Farmácia da
Universidade do Grande Rio
Duque de Caxias, RJ

SANDRO AUGUSTO MOREIRA
Farmacêutico
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

SILVIA DEBENEDETTI
Professora
Faculdade de Farmácia e Bioquímica da
Universidade de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

SOCORRO GILCLÉIA F. FONTES
Bolsista da CPRFB
Universidade Federal de Pernambuco
Recife, PE

SONIA MARIA LUCAS DA SILVA
Farmacêutica
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, MG

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

SUSANA JULIA GATTUSO
Professora
Faculdade de Ciências Bioquímicas
e Farmacêuticas da Universidade de Rosário
Rosário, Argentina

TÉRCIO PASCHKE OPPE
Professor
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

VIRGINIA MARTINO
Professora
Faculdade de Farmácia e Bioquímica da
Universidade de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

WLAMIR CORRÊA DE MOURA
Veterinário
Instituto Nacional de Controle de Qualidade
em Saúde/FIOCRUZ
Rio de Janeiro, RJ

VIRNA JOSIANE AURELIO SCHUCK
Farmacêutica
Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS

MEMBROS QUE PARTICIPARAM DA ELABORAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA

ANDRÉ LUIZ GEMAL
ANDREJUS KOROLKOVAS†
ANGELO JOSÉ COLOMBO
ANTÔNIO JOSÉ ALVES
ELIEZER J. BARREIRO
JOÃO GILVAN ROCHA
JOÃO LUIZ DE SANTIAGO DANTAS
QUENTAL

JOSÉ ALEIXO PRATES E SILVA
MARIA GISELA PIROS
MARIA JOSÉ MACHADO
PEDRO ROSS PETROVICK
SEBASTIÃO BAETA HENRIQUES
SÉRGIO HENRIQUES FERREIRA
SUZANA MACHADO DE A VILA
THEREZINHA C. BARBOSA TOMASSINI

**SECRETÁRIOS DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
ENVOLVIDOS NA PUBLICAÇÃO DA 4ª EDIÇÃO
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

ALBERTO FURTADO RAHDE †
ANTÔNIO CARLOS ZANINI
BALDUR OSCAR SCHUBERT
ELISALDO LUIZ DE ARAÚJO CARLINI
FRANCISCO DE ASSIS REIS
GONZALO VECINA NETO
JOÃO BATISTA RISI JÚNIOR
JOÃO GERALDO MARTINELLI

JOSÉ ALBERTO HERMÓGENES
JOSÉ RIBEIRO
LUIZ FELIPE MOREIRA LIMA
MARTA NÓBREGA MARTINEZ
NEWTON JOSÉ NOGUEIRA DE CASTRO
PAULO RUBENS PEREIRA DINIZ
ROBERTO CHABO
RONAN TANUS

TEXTOS REVISADOS DE EDIÇÕES ANTERIORES

Monografias

Alcaçuz (75)	Difosfato de primaquina (92)
Ampicilina (77)	Funcho (93)
Ampicilina sódica (78)	Genciana (94)
Anis-doce (80)	Glicose (28)
Badiana (81)	Glicerol (95)
Benzilpenicilina benzatina (82)	Hidraste (96)
Benzilpenicilina procaina (84)	Malva (97)
Benzilpenicilina sódica (85)	Prednisona (98)
Canela-do-ceilão (86)	Quina-vermelha (99)
Carbamazepina (87)	Sulfadiazina (111)
Carbonato de cálcio (88)	Sulfato de estreptomicina (112)
Dapsona (91)	

Parte I

V.4 Métodos de Farmacognosia

XII.3 Soluções Volumétricas

TEXTOS ANULADOS DE EDIÇÕES ANTERIORES

Soro antibotrópico bruto
Soro antibotrópico purificado
Soro anticroláltico bruto
Soro anticroláltico purificado
Soro antidiftérico bruto
Soro antidiftérico purificado
Soro antiofídico bruto
Soro antiofídico purificado
Soro antitetânico bruto
Soro antitetânico purificado
Soro antitetânico seco
Soro antitóxicos e antipeçonhentos
Vacina contra a coqueluche
Vacina contra a coqueluche precipitada pelo alumínio
Vacina contra a coqueluche e a difteria
Vacina contra coqueluche e difteria, precipitada pelo
alumínio
Vacina contra coqueluche, difteria e tétano
Vacina contra febre amarela
Vacina contra raiva
Soro antiofídico polivalente
Toxóide alumínio – tetânico
Vacina antiamarilica
Vacina antipoliomielítica trivalente oral
Vacina anti-rábica
Vacina de vírus vivos contra a caxumba, a rubéola e
o sarampo

NOVOS TEXTOS INCLUÍDOS NO SEGUNDO FASCÍCULO

Monografias

- Amoxicilina triidratada (76)
Amoxicilina triidratada, cápsulas (76.1)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral (76.2)
Ampicilina, cápsulas (77.1)
Ampicilina, comprimidos (77.2)
Ampicilina, pó para suspensão oral (77.3)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável (78.1)
Ampicilina triidratada (79)
Ampicilina triidratada, cápsulas (79.1)
Ampicilina triidratada, comprimidos (79.2)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável (79.3)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral (79.4)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável (82.1)
Benzilpenicilina potássica (83)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável (83.1)
Benzilpenicilina procaina, pó para suspensão injetável (84.1)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável (85.1)
Carbamazepina, comprimidos (87.1)
Carbonato de cálcio, comprimidos (88.1)
Cloridrato de bupivacaína (90)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável (90.1)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável (90.2)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica (20.1)
Dapsona, comprimidos (91.1)
Difosfato de primaquina, comprimidos (92.1)
Prednisona, comprimidos (98.1)
Soros hiperimunes para uso humano (100)
Soro antibotrópico (101)
Soro antibotrópico-crotálico (102)
Soro antibotrópico-laquetico (103)
Soro antibotulínico (104)
Soro anticrotálico (105)
Soro antidifitérico (106)
Soro antielapídico (107)
Soro antiescorpionico (108)
Soro anti-rábico (109)
Soro antitetânico para uso humano (110)
Sulfadiazina, comprimidos (111.1)
Sulfato de estreptomicina, pó para solução injetável (112.1)
Toxóide tetânico adsorvido (113)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dt) (114)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT) (115)
Vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP) (116)
Vacina BCG (117)
Vacina contra hepatite B recombinante (118)
Vacina contra raiva uso humano (CCL) (119)
Vacina contra raiva uso humano (120)
Vacina de vírus inativado contra poliomielite (121)
Vacina de vírus vivo contra caxumba (122)
Vacina de vírus vivo contra caxumba, rubéola e o sarampo (123)
Vacina de vírus vivo contra febre amarela (124)
Vacina de vírus vivo contra rubéola (125)
Vacina de vírus vivo contra sarampo (126)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3 (127)
Vacina para uso humano (128)

MONOGRAFIAS DO FASCÍCULO 2

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Alcaçuz	75	(2000)
Amoxicilina triidratada	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral	76.2	(2000)
Ampicilina	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral	77.3	(2000)
Ampicilina sódica	78	(2000)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral	79.4	(2000)
Anis-doce	80	(2000)
Badiana	81	(2000)
Benzilpenicilina benzatina	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável	85.1	(2000)
Canela-do-ceilão	86	(2000)
Carbamazepina	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos	88.1	(2000)
Centela	89	(2000)
Cloridrato de bupivacaína	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável	90.2	(2000)
Cloridrato de pilocarpina, solução oftálmica	20.1	(2000)
Dapsona	91	(2000)
Dapsona, comprimidos	91.1	(2000)
Difosfato de primaquina	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos	92.1	(2000)
Funcho	93	(2000)
Genciana	94	(2000)
Glicerol	95	(2000)
Glicose	28	(2000)
Hidraste	96	(2000)
Malva	97	(2000)
Prednisona	98	(2000)
Prednisona, comprimidos	98.1	(2000)
Quina-vermelha	99	(2000)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2000)
Soro antibotrópico	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico	102	(2000)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Soro antibotrópico-laguético	103	(2000)
Soro antibotulínico	104	(2000)
Soro anticorotático	105	(2000)
Soro antidifitérico	106	(2000)
Soro antielapídico	107	(2000)
Soro antiescorpiónico	108	(2000)
Soro anti-rábico	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano	110	(2000)
Sulfadiazina	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos	111.1	(2000)
Sulfato de estreptomocina	112	(2000)
Sulfato de estreptomocina, pó para solução injetável	112.1	(2000)
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2000)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT)	114	(2000)
Vacina antidifitérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2000)
Vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2000)
Vacina BCG	117	(2000)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2000)
Vacina de vírus inativado contra poliomielite	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra caxumba	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra caxumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela	124	(2000)
Vacina de vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2000)
Vacinas para uso humano	128	(2000)
Cápsulas		
Amoxicilina triidratada	76.1	(2000)
Ampicilina	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada	79.1	(2000)
Comprimidos		
Ampicilina	77.2	(2000)
Ampicilina triidratada	79.2	(2000)
Carbamazepina	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88.1	(2000)
Dapsona	91.1	(2000)
Difosfato de primaquina	92.1	(2000)
Prednisona	99.1	(2000)
Sulfadiazina	111.1	(2000)
Pó para soluções injetáveis		
Ampicilina sódica	78.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85.1	(2000)
Sulfato de estreptomocina	112.1	(2000)
Pó para suspensões injetáveis		
Ampicilina triidratada	79.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína	84.1	(2000)

MONOGRAFIAS	Nº	ANO
Pó para suspensões orais		
Amoxicilina triidratada	76.2	(2000)
Ampicilina	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada	79.4	(2000)
Soluções injetáveis		
Cloridrato de bupivacaína	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose	90.2	(2000)
Soluções oftálmicas		
Cloridrato de pilocarpina	20.1	(2000)
IMUNOBIOLOGICOS		
Soros		
Hiperimunes para uso humano	100	(2000)
Antibotrópico	101	(2000)
Antibotrópico-crotálico	102	(2000)
Antibotrópico-laquético	103	(2000)
Antibotulínico	104	(2000)
Anticrotálico	105	(2000)
Antidiftérico	106	(2000)
Antielapídico	107	(2000)
Antiescorpiónico	108	(2000)
Anti-rábico	109	(2000)
Antitetânico para uso humano	110	(2000)
Vacinas		
Toxóide tetânico adsorvido	113	(2000)
Antidiftérica e antitetânica adsorvida uso adulto (dT)	114	(2000)
Antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil (DT)	115	(2000)
Antidiftérica, antitetânica e antipertussis adsorvida (DTP)	116	(2000)
BCG	117	(2000)
Contra hepatite B recombinante	118	(2000)
Contra raiva uso humano (CCL)	119	(2000)
Contra raiva uso humano	120	(2000)
Vírus inativados contra poliomielite	121	(2000)
Vírus vivos contra caxumba	122	(2000)
Vírus vivos contra caxumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vírus vivos contra febre amarela	124	(2000)
Vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vírus vivos contra sarampo	126	(2000)
Oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2000)
Uso humano	128	(2000)

MONOGRAFIAS

ALÇAÇUZ

Liquiritiae radix

Glycyrrhiza glabra L. — FABACEAE

A droga vegetal é constituída de raízes e estolões, com ou sem casca (periderme), secos, principalmente de *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. et. Kit.) Herder et Regel, contendo, no mínimo, 4,0% de ácido glicirizínico, em relação ao material dessecado. As raízes com casca não devem ultrapassar 10% do peso total.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga possui odor característico e ligeiramente aromático; sabor acentuado, doce, fracamente adstringente; a casca não é amarga.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A raiz, com poucas ramificações, tem acima de 1 m de comprimento e 0,5 cm a 3,0 cm de diâmetro. A casca é de coloração cinza-acastanhado a castanho, com estrias helicoidais, apresentando frequentemente lenticelas, pequenas gemas e cicatrizes de raízes laterais. A raiz sem casca apresenta superfície fibrosa e amarela clara, de fratura granulosa e fibrosa. Os estolões são cilíndricos, com 1 cm a 2 cm de diâmetro e diversos metros de comprimento. Os estolões apresentam o mesmo aspecto externo das raízes, mas podem comportar ocasionalmente pequenos brotos. A fratura dos estolões é granulosa e fibrosa. O súber é delgado e a casca interna (incluindo a região do floema secundário) é larga, amarelo-clara e estriada radialmente. O xilema é compacto, amarelo, da mesma tonalidade que a medula. Apenas o estolão possui medula. A droga cortada constitui-se de pedaços de raízes e estolões amarelos a cinza-acastanhados, facilmente cindíveis longitudinalmente.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o súber apresenta de 25 a 30 camadas de células e a feloderme possui menor número de camadas. O floema possui cordões de fibras com paredes amarelas espessas. As fibras individuais têm de 700 a 1200 µm de largura e lume estreito. Observa-se também um conjunto de células de

paredes espessadas, alongadas no sentido radial, com extremidades arqueadas que acompanham o movimento de torção da raiz. Os cordões de fibras são rodeados por células de 10 a 35 µm de comprimento e 2 a 5 µm de largura, contendo cristais de oxalato de cálcio, alternadas nas camadas externas com parênquima. O xilema é constituído de fileiras de traqueídes e vasos, que alternam com cordões de fibras, ambos imersos em parênquima não-lignificado. Em torno dos vasos, observam-se células parenquimáticas de paredes espessadas e lignificadas. Os cordões de fibras são acompanhados de células, contendo cristais, semelhantes àquelas do floema secundário. Os vasos possuem diâmetro de 30 a 150 µm e suas paredes apresentam espessura de 5 a 10 µm e espessamento reticulado ou numerosas pontoações areoladas. Os raios têm, no xilema, largura de 2 a 5 e raramente 8 células. As células do parênquima contêm preponderantemente grãos de amido simples, esféricos ou ovais, de 2 a 20 µm de diâmetro. O parênquima medular está presente somente nos estolões.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas acima e apresenta cor amarelo-acinzentada (droga com casca) ou amarelo-clara (droga sem casca). Os elementos de identificação são numerosos grãos de amido, freqüentemente simples, esféricos ou ovais de até 20 µm em diâmetro, vasos na maioria com pontoações areoladas e até 200 µm em diâmetro; numerosas fibras de floema e xilema que são muito longas, mais atenuadas nas extremidades, com cerca de 10 µm de largura, fibras cristalíferas com prismas monocínicos de oxalato de cálcio de até 30 µm de comprimento e fragmentos de células de súber castanho-avermelhadas, praticamente ausentes no pó preparado a partir do alçaçuz sem casca.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), para análise de triterpenídeos, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm como suporte, e acetato de etila-hidróxido de amônio 1 M-etanol ab-

soluto (60:27:3), camada superior da mistura, mesmo turva após repouso de 5 minutos, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de bandas, 10 µl das soluções relacionadas a seguir:

Solução amostra 1: extrair 1,0 g da droga pulverizada (180 µm) com 20 ml de diclorometano por 15 minutos. Filtrar, preservar o resíduo para o preparo da *Solução amostra 2*, evaporar o filtrado à secura e redissolver em 2 ml da mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

Solução amostra 2: ao resíduo remanescente da extração da *Solução amostra 1*, juntar 30 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, aquecer sob refluxo por 1 hora, esfriar, extrair 2 vezes com 20 ml de diclorometano, reunir os extratos orgânicos, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar até secura. Redissolver em 2 ml de mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

Solução referência: ácido glicirretínico a 1,0% (p/V) em mistura de volumes iguais de diclorometano e metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa ao ar por 5 minutos, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *solução amostra 1* apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de ácido glicirretínico (Rf aproximadamente 0,10). O cromatograma obtido com a *solução amostra 2* apresenta mancha correspondente, que, entretanto, não é visível no cromatograma obtido com a *solução amostra 1*. Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e colocar em estufa a 100°C-105°C por 10 minutos. As manchas correspondentes ao ácido glicirretínico apresentam coloração azul-violácea. Uma ou duas manchas (Rf aproximadamente 0,60), aparentes à luz visível antes da nebulização, tornam-se amarelo-alaranjadas e diversas outras manchas azul-violáceas aparecem nos cromatogramas obtidos com as *soluções amostra 1 e 2*. A mancha correspondente ao ácido glicirretínico obtida com a *solução amostra 2* é, pelo menos, de dimensão e intensidade iguais à mancha no cromatograma obtido com a *solução referência*.

B. Misturar pequena alíquota da droga em pó com 0,05 ml de ácido sulfúrico. Algumas partículas de pó coram-se de amarelo-alaranjado a castanho-alaranjado.

ENSAIOS DE PUREZA

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 7%.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) associada à espectrofotometria de absorção no ultravioleta, para análise de triterpenóides, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e como fase móvel, a camada superior da mistura de acetato de etila-hidróxido de amônio 1 M-etanol absoluto (60:27:3), mesmo turva, após 5 minutos de repouso. Aplicar quantitativa e separadamente, em forma de alíquotas de 50 µl as seguintes soluções, assegurando que uma parte da placa permaneça livre de bandas de partida.

Solução amostra: extrair 1 g da droga pulverizada (180 µm) com 25 ml de ácido clorídrico 1 M e 2,5 ml de dioxana, em balão de fundo redondo; aquecer a mistura em banho de água sob refluxo por 2 horas. Esfriar e filtrar sobre papel de filtro e desprezar o filtrado. Lavar o frasco e o filtro com 5 porções de 20 ml de água, desprezando os líquidos de lavagem. Secar o frasco e o filtro a 105 °C por 20 min, transferir o papel de filtro para o frasco e juntar 50 ml de diclorometano. Ferver em banho de água sob refluxo por 5 minutos e filtrar a solução ainda quente, sobre papel de filtro. Repetir a extração com duas porções de 25 ml de diclorometano do mesmo modo, filtrando as soluções através do mesmo filtro para o frasco coletor. Extrair novamente com 25 ml de diclorometano, do mesmo modo, filtrando a solução orgânica quente através de novo papel de filtro. Evaporar os extratos orgânicos combinados à secura, em frasco de 50 ml; retomar o resíduo quantitativamente com mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol e transferir a solução para balão volumétrico de 10 ml. Lavar o recipiente com duas vezes 10 ml de diclorometano e destilar o diclorometano até resíduo de, aproximadamente, 2 ml; transferir esta solução para o balão volumétrico e diluir a 10 ml com mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol.

Solução referência: transferir 1,0 ml de solução de ácido glicirretínico a 1% (p/V) em mistura de iguais volumes de diclorometano e metanol para balão de fundo redondo de 20 ml. Adicionar 5 ml de solução de ácido clorídrico 1 M e 0,5 ml de dioxana; aquecer o balão em banho de água sob refluxo por 2 horas; continuar conforme descrito para a *Solução amostra*. Usar a solução diclorometano-metanol obtida como solução referência.

Realizar dois desenvolvimentos sucessivos do cromatograma em percurso mínimo correspondente a ¼ da cromatoplaça. Após o desenvolvimento, dei-

xar a placa secar ao ar por 5 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm), delimitando as manchas correspondentes ao ácido glicirrizínico nos cromatogramas obtidos com as *soluções amostra e referência*, por retângulos que incluam as manchas. Remover, por raspagem cuidadosa, a sílica-gel das áreas delimitadas e transferir separadamente para frascos de 25 ml com tampa. Em cada frasco juntar 5 ml de etanol e agitar por 15 minutos. Filtrar cada solução por filtro de vidro sinterizado para balão volumétrico de 10 ml. Lavar a fase estacionária no filtro e diluir a 10 ml com etanol. Determinar a absorvância (V.2.14) das soluções etanólicas do ácido glicirrizínico separado dos cromatogramas das *soluções amostra e referência*, a 250 nm usando a solução branco como líquido de compensação.

Solução branco: na parte da placa que permaneceu livre de bandas de aplicação na partida, marcar uma área na posição e dimensão correspondentes

às áreas delimitadas do ácido glicirrizínico. Remover a fase estacionária e tratar como descrito acima.

Calcular o teor de ácido glicirrizínico na droga, pela expressão:

$$AG = \frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times C$$

Em que

AG = Ácido glicirrizínico na droga [% (m/m)];

A₁ = absorvância da solução amostra;

A₂ = absorvância da solução referência;

C = conteúdo porcentual declarado de ácido glicirrizínico como referência;

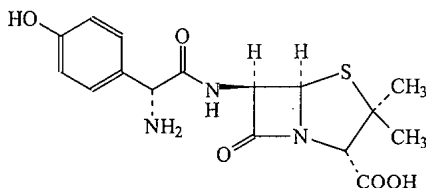
m₁ = massa (gramas) de droga em ensaio;

m₂ = massa (gramas) de ácido glicirrizínico como referência.

CONSERVAÇÃO

Conservar ao abrigo da luz e do calor.

AMOXICILINA TRIIDRATADA
Amoxicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_5S$
 $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

365,41
419,46

0060.01-1

Ácido [2*S*-[2 α ,5 α ,6 β (*S**)]-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado

Apresenta potência de, no mínimo, 900 μ g e, no máximo, 1050 μ g de amoxicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, etanol e metanol. Insolúvel em benzeno, hexano, acetato de etila, clorofórmio, éter e acetona. Dissolve em soluções de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): +290° a +315°, determinado em solução a 0,2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, calculado em relação à substância anidra.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potás-

sio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de amoxicilina triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 0,02% (p/V), em etanol, exibe máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar do padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol-clorofórmio-água-acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 μ l de cada uma das soluções descritas a seguir:

Solução (1): solução a 0,4% (p/V) da amostra em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

Solução (2): solução a 0,4% (p/V) do padrão em ácido clorídrico 0,1 M, que deve ser usada, no máximo, 10 minutos após de sua preparação.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução contendo

0,3% (p/V) de ninidrina em álcool. Aquecer em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 0,2% (p/V).

Água (V.2.20.1). 11,5 a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de amoxicilina, em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de

ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a amostra. Realizar prova em branco da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico 1 M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (µg/mg);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

P_o = potência do padrão (µg/mg);

P_p = peso do padrão (mg);

P_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos do ar e da luz, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

AMOXICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Cápsulas de amoxicilina triidratada são constituídas de amoxicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes lubrificantes, diluentes e secantes adequados, incluídos em cápsula de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina. A amoxicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Amoxicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

B. Proceder conforme descrito no teste C de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 ml
Aparelhagem: cesta, 100 rpm
Tempo: 90 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (V.2.14-3), utilizando o mesmo solvente para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,01% (p/V) preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ se dissolvem em 90 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 14,5%. Determinar em 0,3 g da amostra.

F. BRAS. IV, 2000

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de 20 cápsulas.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo e transferir quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico. Diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de solução clorídrica M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

Vba = volume do titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_p = volume do titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMOXICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Amoxicilina triidratada pó para suspensão oral é mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de amoxicilina declarada. A amoxicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia de *Amoxicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste C de *Identificação* na monografia *Amoxicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

ENSAIO DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 3%. Determinar em 0,3 g da amostra.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir:

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de amoxicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade exatamente medida, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de amoxicilina em água, até concentração, aproximada, de 1 mg/ml. Reconstituir a amostra conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

V_{ba} = volume do titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_p = Volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

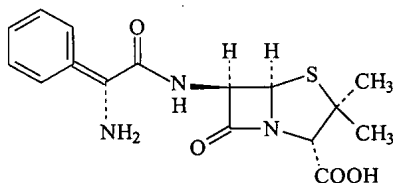
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA
Ampicillinum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

349,41

0061.01-8

Ácido [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 900 μ g e, no máximo, 1 050 μ g de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco a levemente amarelado.

Solubilidade. Levemente solúvel em água e em metanol; praticamente insolúvel em acetona, em clorofórmio, em etanol absoluto, em éter etílico; insolúvel em benzeno e em tetracloreto de carbono. Dissolve em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 199 °C a 202 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): + 280° a + 305°, determinado em solução a 0,25% (p/V), calculado em relação à substância anidra.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da ampicilina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel acetona-acetato de amônio 15,4% (p/V) (90:10), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2 μ l de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas.

Solução (1): solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

Solução (2): solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2%.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicio-

nar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 2%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

N,N-Dimetilanilina. No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (V.2.17.5) utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna de vidro (2 m x 2 mm) empacotada com suporte de diatomáceas silanizado, impregnado com 3% (p/p) de fenilmetilsilicone (50% fenil), mantida a 120 °C; injetor e detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 30 ml/minuto.

Solução de padrão interno (solução A): solução de naftaleno a 0,005% (p/V) em ciclohexano.

Solução de dimetilaminilina padrão: dissolver 50 mg de *N,N*-dimetilaminilina em mistura de 2 ml de ácido clorídrico em 20 ml de água sob agitação, completar o volume a 50 ml com água e agitar. Transferir 5 ml para balão volumétrico de 250 ml, completar o volume com água e agitar. Transferir 1 ml para tubo de ensaio, adicionar 5 ml de hidróxido de sódio *M*, 1 ml da solução A, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

Solução amostra: dissolver 1 g da amostra em 5 ml de hidróxido de sódio 1 *M*, adicionar 1 ml da amostra A, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos principais.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 *M*, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método iodométrico. Dissolver e diluir padrão e amostra de ampicilina sódica em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (µg/mg);

*V*_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

*V*_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

*V*_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

*V*_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

*P*_o = potência do padrão (µg/mg);

*P*_p = peso do padrão (mg);

*P*_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

AMPICILINA CÁPSULAS

Cápsulas de ampicilina são constituídas de ampicilina triidratada com ou sem, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 ml

Aparelhagem: cesto, 100 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato de cobre, até concentração adequada. Transferir alíquota de 10 ml para tubo de ensaio com tampa, submeter a aquecimento em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções a 320 nm (V.2.14-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para ajuste do zero do aparelho. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução padrão na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina dissolvem-se em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 4%.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 20 cápsulas:

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las novamente. Homogeneizar os conteúdos e transferir uma quantidade, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iotométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra.

Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e

0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* *SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

*V*_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

*V*_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

*V*_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

*V*_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml)

F = fator de diluição da amostra

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, entre 15 e 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.4 TAMPÕES

Tampão de sulfato de cobre

Preparação: no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

Solução A: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

Solução B: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

AMPICILINA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes e lubrificantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 ml

Aparelhagem: cesta, 100 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução* em *Ampicilina cápsulas*.

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No máximo 4%.

F. BRAS. IV, 2000

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = Potência da amostra (mg/comprimido);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.4 TAMPÕES

Tampão de sulfato de cobre

Preparação: no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

Solução A: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monohidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Acertar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

Solução B: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentahidratado em 100 ml de água.

AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre com as especificações descritas na monografia *Ampicilina*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

Determinação do peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Determinação do volume (V.1.2). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 2,5%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1 000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos a seguir descritos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o

padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método iodométrico. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 1 M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

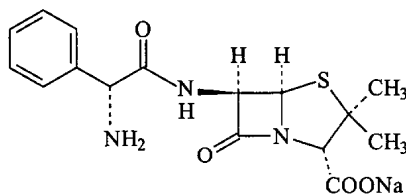
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA SÓDICA
Ampicillinum natriicum



$C_{16}H_{18}NaN_3O_4S$

371,39

0061.04-2

Sal monossódico do ácido [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 845 μ g e, no máximo, 988 μ g de ampicilina por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, higroscópico.

Solubilidade. Muito solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 203 °C a 206 °C.

Poder rotatório específico (V.2.8): + 258° a + 287°, determinado em solução a 0,25% (p/V) tendo como solvente solução de biftalato de potássio a 0,4% (p/V), calculado em relação à substância anidra.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. Dissolver 250 mg em 5 ml de água, adicionar 0,5 ml de ácido acético 2 M, agitar e deixar em repouso por 10 minutos em banho de gelo. Filtrar através de filtro de vidro sinterizado, sob pressão reduzida, lavar com 2 a 3 ml de mistura de 9 partes de acetona e 1 parte de água e secar a 60 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina sódica padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF-254, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (90: 10), com pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2 μ l de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução a 0,5% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

Solução (2): solução a 0,5% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução alcoólica

de ninidrina a 0,3% (p/V), aquecer em estufa de calor seco, a 90 °C, durante 15 minutos. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0.05 ml de água e adicionar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Atende ao teste de *Identificação* para o íon sódio (V.3.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Água (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

N,N-Dimetilanilina. No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Ensaio de Pureza* na monografia *Ampicilina*.

Diclorometano. Não mais que 0,2% (p/p) quando determinado por cromatografia a gás (V.2.17.5) utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama: coluna de vidro (105 m x 4 mm) empacotada com suporte de diatomáceas silanizado (partículas de até 120 µm), lavado com ácido, revestido com 10% (p/p) de polietilenoglicol 1 000, mantida a 60 °C; injetar a 100 °C; detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 40 ml/mimuto.

Solução de padrão de diclorometano: transferir 1 ml de solução aquosa de diclorometano 0,2% (V/V) para balão volumétrico de 100 ml. Acrescentar 1 ml da solução aquosa de 1,2-diclorometano 0,2% (V/V) (Padrão interno), completar o volume com água e agitar.

Solução amostra: dissolver 10 g da amostra em água e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 1,0 ml de solução aquosa a 0,2% (V/V) de

1,2-diclorometano (Padrão interno), completar o volume com água e agitar.

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µl das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de diclorometano, considerando como 1,325 g/ml o valor da densidade a 20 °C.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina sódica destinada à preparação parental deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

Esterilidade. (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilina estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

Pirogênio. (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar, 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

Endotoxinas bacterianas. (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de ampicilina sódica em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra

e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M*SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M*SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra ($\mu\text{g}/\text{mg}$);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

P_o = potência do padrão ($\mu\text{g}/\text{mg}$);

P_p = peso do padrão (mg);

P_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina sódica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina sódica*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina sódica*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Determinação do peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). Não mais que 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilinase estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/ml, em água.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência do pó para solução injetável de ampicilina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o

conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

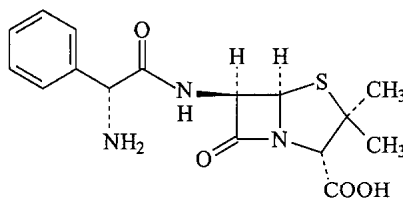
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA TRIIDRATADA
Ampicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$

403,46

0061.01-8

Ácido [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[(aminofenacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico triidratado.

Apresenta potência de, no mínimo, 900 μ g e, no máximo, 1 050 μ g de ampicilina por miligrama, em relação à substância anidra.

te sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (10:90), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1 μ l de cada uma das seguintes soluções.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol, éter etílico e em óleos fixos. Dissolve-se em soluções de hidróxidos alcalinos.

Solução (1): solução a 0,25% (p/V) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

Solução (2): solução a 0,25% (p/V) do padrão em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/V).

IDENTIFICAÇÃO

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

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina triidratada padrão, preparado de maneira idêntica.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicionar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como supor-

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). De 12,0 a 15,0%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina triidratada destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais.

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilina estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito.

Pirrogênio (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de ampicilina na concentração de 20 mg/ml, em solução de hidróxido de sódio 0,05 M.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de ampicilina triidratada, em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer

com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = Potência da amostra ($\mu\text{g}/\text{mg}$);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

P_o = potência do padrão ($\mu\text{g}/\text{mg}$);

P_p = peso do padrão (mg);

P_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

AMPICILINA TRIIDRATADA CÁPSULAS

Ampicilina triidratada cápsulas são compostas de ampicilina triidratada com ou sem, um ou mais, agentes tampões, lubrificantes, diluentes, aglutinantes, óleos vegetais, corantes e aromatizantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre com as especificações descritas na monografia de *Ampicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 ml

Aparelhagem: cesto, 100 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em solução tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Transferir alíquota de 10 ml para tubo de ensaio com tampa, submeter a aquecimento em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir a absorvância da solução em 320 nm (V.2.14-3) utilizando a solução amostra sem aquecimento para zerar o aparelho. Calcular a quantidade de $C_{16}H_{19}N_3O_2S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de referência na concentração de 0,0022% (p/V) preparada nas mesmas condições.

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

F. BRAS. IV, 2000

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 1). No mínimo 10,0% e, no máximo, 15,0%.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir, usando amostragem de, pelo menos, 10 cápsulas.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Remover o conteúdo das cápsulas e pesar exatamente. Misturar os conteúdos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml

de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/cápsula);

*V*_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

*V*_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

*V*_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

*V*_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.4 TAMPÕES

Tampão de sulfato de cobre

Preparação: no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

Solução A: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

Solução B: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

AMPICILINA TRIIDRATADA COMPRIMIDOS

Comprimidos de ampicilina triidratada são constituídos de ampicilina com um ou mais agentes diluentes, lubrificantes e conservantes adequados. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 15 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 ml
Aparelhagem: cesta, 100 rpm
Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar e diluir, em tampão de sulfato de cobre, até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito no *Teste de dissolução em Ampicilina cápsulas*.

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de ampicilina se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20). No mínimo, 9,5% e, no máximo, 12%.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos a seguir descritos, usando amostragem de, pelo menos, 10 comprimidos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Pesiar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para frasco volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir soluções padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Pesiar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade representativa da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica a do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/comprimido);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.4 TAMPÕES**Tampão de sulfato de cobre**

Preparação: no momento de uso, misturar 15 ml de solução B em 985 ml de solução A.

Solução A: dissolver 15,22 g de fosfato (dibásico) de sódio anidro em quantidade suficiente de água. Adicionar 9,75 g de ácido cítrico monoidratado e completar o volume para 1000 ml com água. Ajustar a pH 5,2 com auxílio de hidróxido de sódio ou ácido cítrico.

Solução B: dissolver 0,313 g de sulfato de cobre pentaidratado em 100 ml de água.

AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Ampicilina triidratada estéril para suspensão é mistura seca de ampicilina triidratada com um ou mais agentes adequados para suspensão, tampões, estabilizantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina triidratada. A ampicilina triidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,0. Após reconstituição com o diluente.

Determinação do peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No mínimo, 11,4% e, no máximo, 14,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana. Dissolver 6 g da amostra em 800 ml de *Fluido H* contendo quantidade suficiente de penicilinas estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de ampicilina, na concentração de 20 mg/ml, em água isenta de pirrogênios.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência de pó para solução injetável de ampicilina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio micro-biológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver padrão e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/ml. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver e diluir padrão e amostra reconstituída em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/ml. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco-ampola);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

AMPICILINA TRIIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina triidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de ampicilina. A ampicilina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Ampicilina triidratada*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste B de *Identificação* na monografia *Ampicilina triidratada*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicação do produtor.

Determinação do peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Determinação do volume (V.1.2). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 5,0%, em quantidade contendo o equivalente a 100 mg/ml de ampicilina após a reconstituição.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos a seguir descritos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Dissolver o padrão de ampicilina em água estéril, de modo a obter solução na concentração de, aproximadamente, 0,1 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para balão volumétrico e diluir com tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) para obter solução de trabalho na concentração da solução padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Diluir solução padrão e amostra, em tampão fosfato de

potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por *método iodométrico*. Dissolver o padrão de ampicilina em água, até concentração, aproximada, de 1,25 mg/ml. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade representativa da amostra para frasco volumétrico e diluir com água de modo a obter concentração idêntica à do padrão. Agitar de 3 a 5 minutos. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções, adicionadas de 10 ml de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (mg/frasco);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (mg/ml);

F = fator de diluição da amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de microrganismos viáveis (V.5.1.6.1). Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/ml. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/ml.

Pesquisa e identificação de patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade e a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ANIS-DOCE

Anisi fructus

Pimpinella anisum L. – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios secos, contendo, no mínimo, 2,0% de óleo essencial.

NOMES POPULARES

Anis, anis-verde, crva-douce.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor agradável e sabor doce e anisado.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto (diaquênio) é ovóide ou piriforme, comprimido lateralmente, alargado na base e estreitado no ápice, o qual é coroado por um estilopódio espesso, com 2 estiletos curtos divergentes e reflexos, de cor castanho-amarelada ou castanho-esverdeada, de 3 mm a 7 mm de comprimento e 2 mm a 3 mm de largura, provido de um pequeno fragmento do pedicelo, delgado, rígido e um tanto arqueado, que se prolonga entre os mericarpos de cada cremocarpo, pelo carpóforo (filamento central), filiforme e bifendido. Os aquênios, unidos pelo ápice na extremidade do carpóforo, apresentam uma face comissural plana e uma face dorsal convexa, esta última recoberta de tricomas simples e curtos, visíveis com uma lupa. O fruto é percorrido longitudinalmente por 5 arestas primárias filiformes, retilíneas e lisas, 3 dorsais e 2 comissurais pouco salientes e de tom mais claro. Em secção transversal, os 2 aquênios mostram-se quase sempre unidos pelas suas faces comissurais.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, cada aquênio mostra um epicarpo de uma camada de células, onde se encontram numerosos tricomas tectores curtos, geralmente uniloculares, cónicos, com paredes espessas e cutícula verrucosa. Em vista frontal, observam-se esparsos estômatos e uma cutícula fortemente estriada. O mesocarpo é formado por algumas cama-

das de parênquima, no qual se distingue, ao longo da face dorsal, uma série quase contínua de canais secretores esquizógenos ramificados (3 a 4 entre duas arestas); ao longo da face comissural ocorrem 2 canais secretores amplos. Na face comissural são encontrados também esclereídes estreitos, alongados longitudinalmente e com numerosas pontoações. Cada aresta contém um estreito feixe vascular circundado por fibras. O endocarpo é composto de uma camada de células, alongadas tangencialmente e de paredes finas, aderida à testa; esta é formada por uma camada de células de paredes internas mais espessas, amarelas ou amarelo-esverdeadas. O endosperma apresenta células poligonais de paredes espessadas, contendo gotículas de óleo, grãos de aleurona e cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa. O carpóforo e pedicelo são caracterizados pela presença de vasos e fibras estreitas.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém todas as estruturas microscópicas descritas acima e apresenta cor castanho-amarelada ou castanho-esverdeada. Caracteriza-se, principalmente, por apresentar partículas irregulares do pericarpo, que mostram porções de canais secretores; tricomas inteiros ou fragmentados, uniloculares, às vezes curvados, com pontas atenuadas e cutícula verrucosa; fragmentos do epicarpo com cutícula estriada e escassos estômatos anomocíticos; fragmentos castanhos contendo canais secretores ramificados; fragmentos de tecido vascular; células da testa de paredes finas; fragmentos de endosperma contendo grãos de aleurona e cristais de oxalato de cálcio; esclereídes quadrados, retangulares ou alongados de paredes espessas, pontoadas; cordões de fibras do carpóforo e do pedicelo. O pó não contém amido.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm como fase estacionária, e tolueno como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 2 a 3 µl da solução amostra e de 2 a 3 µl da solução de referência, preparadas como descrito a seguir.

Solução amostra: utilizar 0,1 g de frutos secos triturados, adicionando 2 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar. Concentrar o filtrado à secura, em banho-maria, a temperatura não-superior a 60 °C. Ressuspende o resíduo em 2 ml de tolueno.

Solução de referência: dissolver 3 µl de anetol e 40 µl de óleo de oliva em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de anetol (Rf aproximadamente 0,80). Em seguida, nebulizar a placa com solução extemporânea de ácido fosfomolibdico 5% dissolvido em etanol e colocar em estufa a 100 °C-105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração azulada. Mancha de coloração azul correspondente aos triglicérides da amostra aparece na mesma altura (Rf aproximado de 0,40) dos triglicérides presentes no óleo de oliva.

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria estranha (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 7%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 12%.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de anis a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 20 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

B. Determinar o teor de anetol no óleo utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenil-dimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama. Como gás de arraste, utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por minuto. Como gases auxiliares à chama do detector, utilizar nitrogênio, ar sintético e hidrogênio, na razão de 1:1:10, respectivamente. Programar a temperatura da coluna de 60°C a 300°C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O anetol apresenta tempo de retenção linear (índice de Kóvats) de 1 277. A concentração relativa é obtida por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz e do calor, por um período não-superior a um ano.

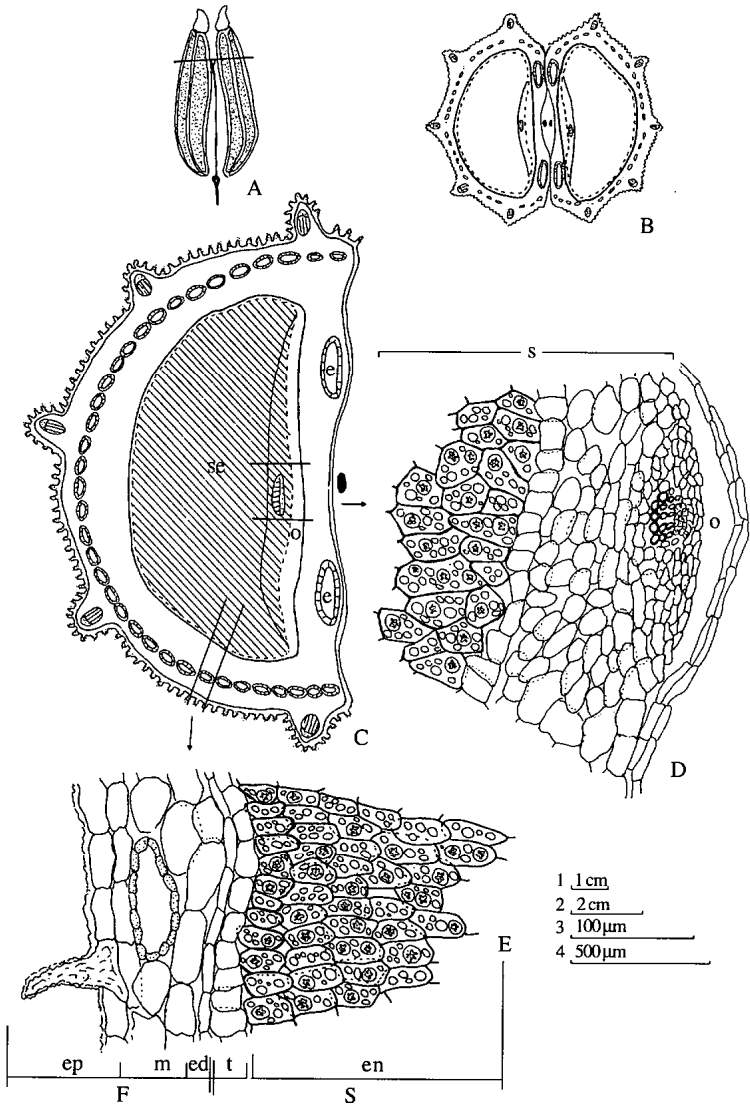
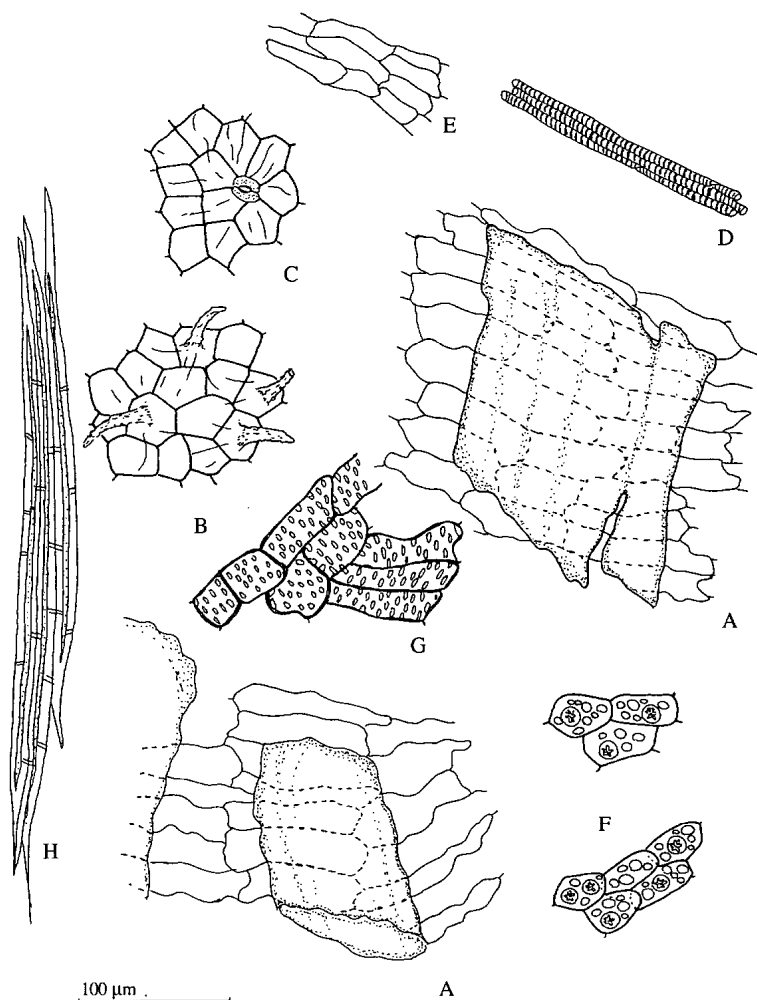
ANIS-DOCE — *Pimpinella anisum* L.

Figura 1: A-E: *Pimpinella anisum* L. — A: aspecto do diaquênio (esquizocarp); B: esquema da seção transversal do diaquênio segundo assinalado em A; C: esquema da seção transversal em um dos mericarpos, se: semente, o: oco, c: canal esquizógeno; D: detalhe da região comissural segundo assinalado em C; E: detalhe de porção do fruto e semente segundo assinalado em C; F: seção do pericarpo do fruto, ep: epicarpo, m: mesocarpo, ed: endocarpo, S: socção da porção externa da semente, t: tegumento, en: endosperma. Escalas e correspondências: 1 (A), 2 (B), 3 (D e E) e 4 (C).



ANIS-DOCE — *Pinpinella anisum* L.

Figura 2: Fruto de *Pinpinella anisum* L. em pó — A. porções irregulares do mesocarpo com canais secretores ramificados e não ramificados de cor castanha; B. porção do epicarpo com tricomas inteiros e fragmentados e cutícula estriada; C. o mesmo, mostrando cutícula estriada e estômato anomocítico; D. fragmento de tecido vascular com vasos helicoidais; E. células com paredes delgadas da testa; F. fragmentos do endosperma com células poligonais contendo gotas de óleo e grãos de aleurona com 1-2 drusas de oxalato de cálcio; G. esclereídes da face comissural; H. cordões de fibras do carpóforo e do pedicelo.

BADIANA

Fructus anisi stellati

Illicium verum Hook.f. – MAGNOLIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos secos, utilizados para extração de óleo essencial, cujo teor não é inferior a 5,0%.

NOMES POPULARES

Badiana-da-china, anis-da-china, anis-estrelado.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

O pericarpo da droga possui odor aromático agradável e sabor doce e anisado; a semente é inodora e tem um sabor desagradável.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto da badiana é múltiplo, composto habitualmente de 8 folículos, algumas vezes até 12, dispostos horizontalmente em forma de estrela, em volta de um eixo central (columela), ordinariamente achatado na altura dos bordos dos carpelos. A columela continua frequentemente num pedúnculo pequeno, curvo e frágil, que poucas vezes se encontra ligado aos frutos. Os folículos, de 10 mm a 20 mm de comprimento, desigualmente desenvolvidos, lenhosos, careniformes, achatados lateralmente, de cor castanho-escuro, terminam em ápice obtuso e curvo. Cada folículo é anguloso na base, onde se fixa ao eixo central; o bordo inferior do folículo é espesso e rugoso; o bordo superior é aberto em dois lábios, delgados e lisos de cada lado da fenda; as faces laterais rugosas apresentam, perto da base, uma parte mais lisa, clara e semi-elíptica, pela qual os carpelos estão em contato entre si. Na época da maturação, o folículo torna-se deiscente e abre-se no bordo superior (sutura ventral), por uma larga fenda, que deixa ver sua face interna lisa e brilhante, de cor castanho-amarelada, e uma única semente oval, castanho-avermelhada ou castanho-amarelada, dura e brilhante, truncada na base, onde se distinguem o hilo e a micrópila bastante próximos um do outro. A semente contém um invólucro frágil e um albúmen oleoso que circunda um pequeno embrião.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O epicarpo, em vista frontal, mostra células poligonais, marrons, irregulares, de paredes pouco

espassadas. A epiderme do epicarpo apresenta estômatos grandes, anomocíticos, não muito frequentes, e cutícula com estrias irregulares bem acentuadas. O mesocarpo é constituído, em sua parte externa, por parênquima de células de paredes castanho-avermelhadas, contendo amido, podendo ser observados, neste tecido, idioblastos secretores-oleíferos esféricos, com paredes finas; em sua parte interna, o mesocarpo é formado de células menores, de paredes espessas; no limite dessas duas zonas, localizam-se numerosos feixes vasculares. O endocarpo é formado por uma camada de células alongadas radialmente, sob forma de paliçada, de 600 µm de comprimento, em média; na parte correspondente à deiscência (sutura ventral), essas células tornam-se menores, com paredes desigualmente espessadas e pontoadas, e as células poligonais da zona mesocárpica vizinha transformam-se num maciço esclerótico. O eixo central (columela), o pedúnculo (pedicelo) e o mesocarpo contêm numerosas células escleróticas características. Os esclereídes do pedicelo e do mesocarpo são muito grandes e usualmente solitários; eles podem ser irregularmente ramificados ou podem ter projeções mais curtas e afiladas. Outros esclereídes do mesocarpo são encontrados em grupos, mas são alongados, com paredes espessadas e pontoadas. O tegumento seminal é formado por camadas distintas. O tegumento externo está representado por um tecido hialino formado por 2-3 camadas de células, seguido por outro tegumento constituído por um estrato de osteoesclereídes, com células alongadas radialmente, de paredes espessas e pontoadas; seguem-se várias camadas de células de paredes lignificadas, espessadas e pontoadas, denominadas macroesclereídes, sendo as camadas interiores de paredes delgadas; o tegumento interno é limitado por uma camada de células com cristais de oxalato de cálcio. Na zona micropilar ocorrem braquiesclereídes. O endosperma compõe-se de células poligonais com grãos de aleurona com cristalídeos e gotas de óleo. O embrião é pequeno.

CARACTERES MICROSCÓPICOS DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas acima e apresenta cor castanho-avermelhada. Constitui-se de células marrons do epicarpo, de cutícula

fortemente estriada; de células parenquimáticas do mesocarpo, com células de óleo arredondadas; de esclereídes volumosos, irregularmente ramificados do pedicelo; de esclereídes alongados do mesocarpo, com paredes espessadas e pontoadas; de células colunares do endocarpo, de paredes levemente espessadas, lignificadas, com pigmentos nas paredes terminais; de massas amarelas de células pequenas, bastante espessas, pontoadas, provenientes da zona da sutura carpelar; de células escleróticas (osteoesclereídes isolados, macroesclereídes e braquiesclereídes) do tegumento da semente, dispostas em paliçada; de fragmentos hialinos do tegumento externo da semente; de cristais tabulares de oxalato de cálcio; de albúmem com grãos de aleurona com cristaloídes.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm como fase estacionária, e tolueno como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 5 a 10 µl da *solução amostra* e 2 a 3 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir:

Solução amostra: utilizar 0,5 g de frutos secos triturados, sem sementes, adicionando 10 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar e concentrar o filtrado à secura, em banho-maria, à temperatura não-superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 ml de tolueno.

Solução referência: dissolver 3 µl de anetol em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de anetol (Rf aproximadamente 0,80). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico e colocar em estufa a 100 °C-105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração violácea.

B. Ferver dois folículos moídos de badiana, sem sementes, com 10 ml de etanol 90% durante 2 minutos. Filtrar e separar o filtrado em duas partes. *Parte 1*: em tubo de ensaio adicionar ao filtrado 10 ml de água destilada. Ocorre opalescência devido ao

anetol. *Parte 2*: adicionar ao filtrado 25 ml de água destilada. Em seguida, extrair 2 vezes com 20 ml de éter de petróleo. Evaporar o éter e juntar ao resíduo 2 ml de ácido acético. Transferir para um tubo de ensaio e adicionar 3 gotas de cloreto férrico SR. A seguir adicionar lentamente 2 ml de ácido sulfúrico. Na interface entre os líquidos forma-se, imediatamente, um anel pardo devido ao anetol.

ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 7%.

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

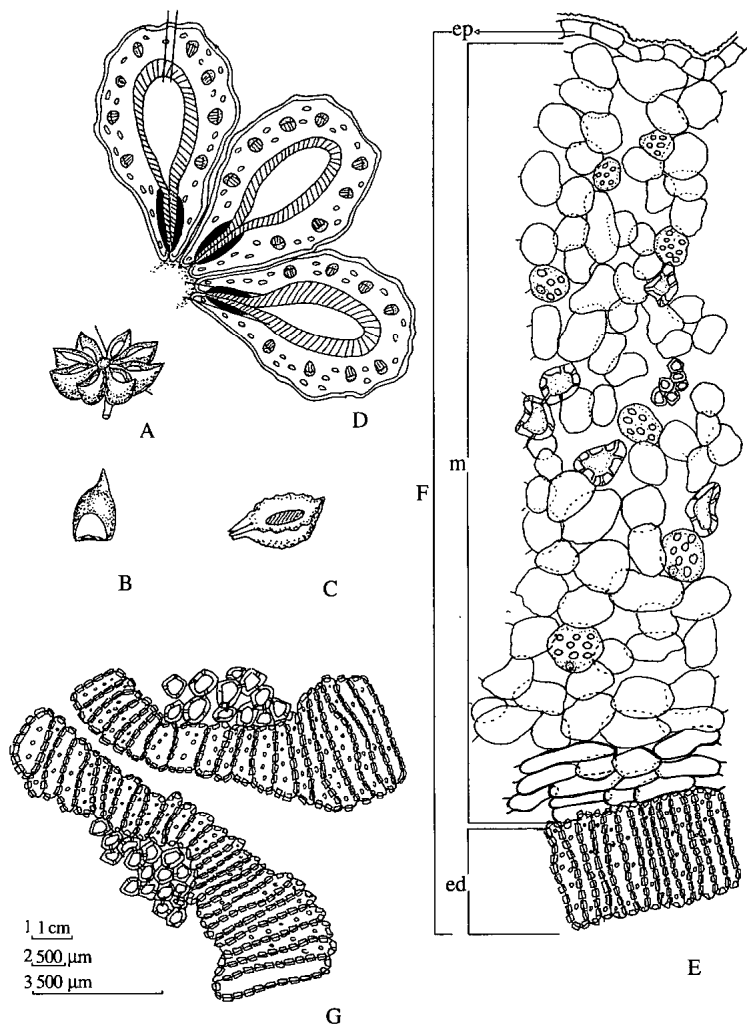
DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de badiana a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo essencial, a partir de 20 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

B. Determinar o teor de anetol no óleo essencial, utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama. Como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por minuto. Como gases auxiliares à chama do detector, utilizar nitrogênio, ar sintético e hidrogênio na razão de 1:1:10, respectivamente. Programar a temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O anetol apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1 277. A concentração relativa é obtida por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0%.

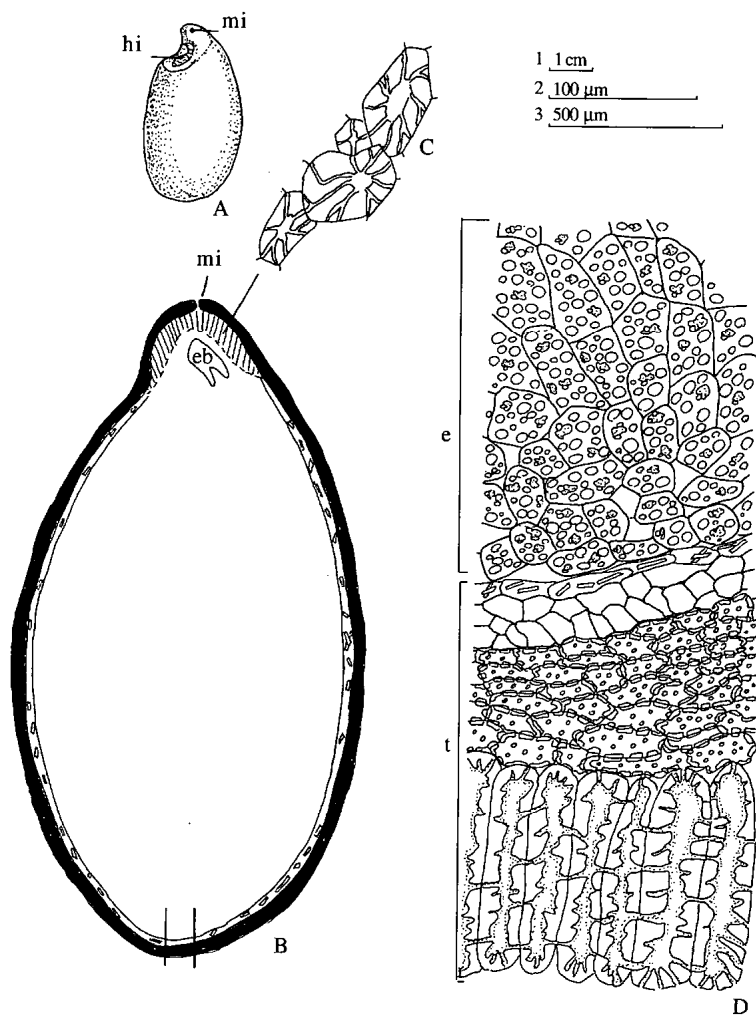
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor por período não-superior a um ano.



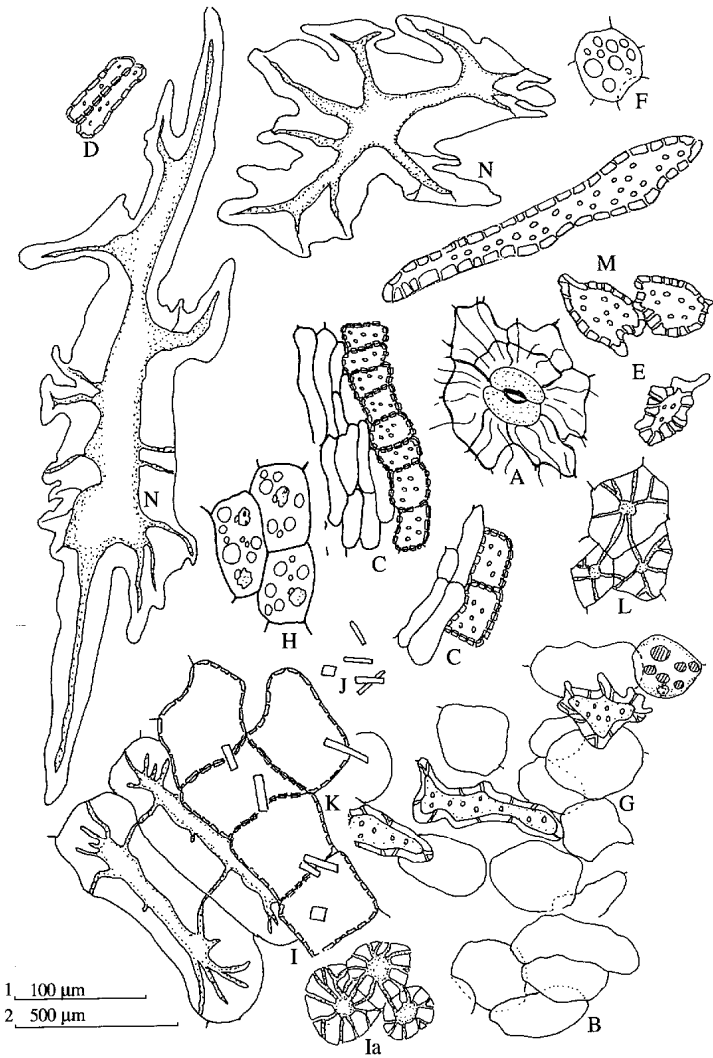
BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.

Figura 1: *Illicium verum* Hook. f. — A. aspecto do fruto; B. detalhe de um folículo em vista dorsal; C. detalhe de um folículo em vista ventral; D. detalhe de três folículos vistos em A; E. secção transversal do pericarpo na porção indicada em D; G. detalhe do endocarpo na região comissural. F. fruto, ep. epicarpo, m. mesocarpo, ed. endocarpo. Escalas e correspondências: 1 (A, B e C), 2 (D) e 3 (E e F).



BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.

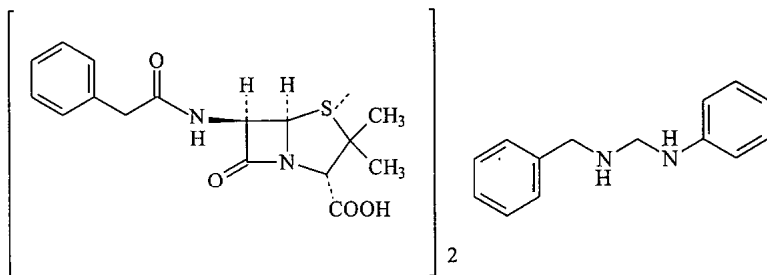
Figura 2: *Illicium verum* Hook. f. — A. semente em vista lateral; B. semente em secção longitudinal; C. braquisclerefides da zona micropilar; D. secção transversal da semente na porção indicada em B. Outros detalhes: hi, hilo; mi, micrópila; eb, embrião; e, endosperma; t, tegumento. Escalas e correspondências: 1 (A), 2 (B) e 3 (C e D).



BADIANA — *Illicium verum* Hook. f.

Figura 3: Fruto de *Illicium verum* Hook. f. em pó — A. epicarpo com estômato anomocítico e cutícula estriada; B. células do parênquima do mesocarpo; C. células da zona comissural com paredes espessadas; D. célula do endocarpo fora da zona comissural; E. escleréide; F. idioblasto com gotas de óleo; G. porção do mesocarpo com idioblastos oleíferos e escleréides; H. células do endosperma com glóbulos lipídicos e grãos de aleurona; I. osteoescleréides em secção transversal; Ia. os mesmos em secção tangencial; J. cristais prismáticos de oxalato de cálcio; K. células da camada cristalífera; L. braquiescleréides da região comissural; M. macroscleréide alargado do mesocarpo, com paredes espessadas e pontoadas; N. escleréides volumosos e ramificados do pedicelo. Escalas e correspondências: 1 (A-K) e 2 (L-N).

BENZILPENICILINA BENZATINA
Benzylpenicillinum benzathinum



$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{20}N_2$

909,13

0111.02-3

Sal composto do ácido [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico com a N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etano-díamina

Apresenta potência de, no mínimo, 1 090 Unidades e, no máximo, 1 272 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em dimetilformamida e formamida, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina benzatina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar, separadamente à placa, 1 ml de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): solução a 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

Solução (2): solução a 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicionar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Adicionar 2 ml de hidróxido de sódio a 0,1 g de amostra e agitar por 2 minutos. Agitar a mistura duas vezes, cada uma com 3 ml de éter etílico. Reunir as camadas etéreas e evaporar até a secura. Dissolver o resíduo em 1 ml de etanol a 50% (V/V). Adicionar 5 ml de solução de ácido pícrico a 1,0% (p/V), aquecer a temperatura de 90 °C, durante 5 minutos, e deixar esfriar lentamente. Separar os cristais e recristalizar com etanol a 25% (V/V) contendo 1% (p/V) de ácido pícrico. Os cristais fundem-se à temperatura de, aproximadamente, 214 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 4,0 a 6,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g de amostra em 50 ml de etanol absoluto, adicionando 50 ml de água.

Água (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

Cristalinidade. Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

TEOR DE BENZATINA

Teor de benzatina. 24,0 a 27,0%, calculado sobre a substância anidra. Pesar cerca de 1 g de benzilpenicilina benzatina e adicionar 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e 10 ml de solução de hidróxido de sódio a 20% (p/V). Agitar e extrair, quatro vezes, com 50 ml de éter etílico. Lavar a fase etérea reunida, três vezes, com 10 ml de água. Reunir as águas de lavagem e extrair com 25 ml de éter etílico. Juntar esta camada etérea a anteriormente reunida. Reduzir a solução de éter, por meio de evaporação, para volume aproximado de 5 ml. Adicionar 2 ml de etanol absoluto e evaporar a secura. Dissolver o resíduo em 50 ml de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M, empregando 1 ml de solução de 1-naftolbenzeína a 1% em ácido acético glacial. Realizar titulação em branco. 1 ml de ácido perclórico 0,1 M é equivalente a 12,02 mg de $C_{16}H_{20}N_2$.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Benzilpenicilina benzatina destinada a preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:

Esterilidade (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio

de tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbatos 80. Adicionar penicilinase estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênicos.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos abaixo descritos:

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Adicionar metanol ao padrão e amostra até completa dissolução. Diluir, com solução tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI, e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_0 \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = peso da amostra (mg).

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, à temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado a produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

BENZILPENICILINA BENZATINA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina benzatina estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina benzatina com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão e, contendo ou não, um ou mais conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina benzatina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina benzatina*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação na monografia *Benzilpenicilina benzatina*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Após reconstituição com o diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). 5,0 a 8,0%. Determinar em 0,3 g de amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-4). Cumpre o teste. Empregar o método de inoculação ou direto, usando meio de tioglicolato fluido e meio caseína-soja contendo polissorbato 80. Adicionar penicilina estéril em quantidade suficiente para neutralizar a benzilpenicilina em cada tubo. Agitar os frascos diariamente.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina benzatina, na concentração de 4 000 U/ml em solução salina livre de pirrogênios.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina benzatina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Adicionar metanol à suspensão até completa dissolução. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (tampão 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2000 U/ml de benzilpenicilina benzatina, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (tampão 1) não estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

ROTULAGEM

S = concentração do padrão (U/ml);

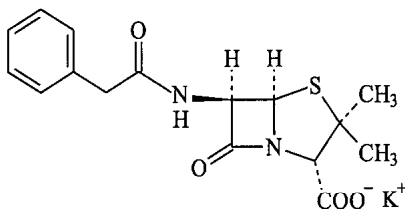
Observar a legislação vigente.

F = fator de diluição da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

BENZILPENICILINA POTÁSSICA
Benzylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$

372,48

0111.03-1

Sal monopotássico do ácido [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Apresenta potência de, no mínimo, 1 440 Unidades e de, no máximo, 1 680 Unidades de benzilpenicilina por miligrama.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina potássica padrão, preparado de maneira idêntica.

DESCRIÇÃO

Caracteres Físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, éter, óleos e parafina líquida.

Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): + 270° a + 300°, determinado em solução a 2% (p/V) em água isenta de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 1 μ l de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): solução a 0,5% (p/V) da amostra em água.

Solução (2): solução a 0,5% (p/V) do padrão em água.

Solução (3): solução contendo 0,5% (p/V) do padrão e 0,5% (p/V) de fenoximetilpenicilina potássica padrão em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*. As manchas obtidas com as *soluções (2) e (3)* não devem ser correspondentes.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicio-

nar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria fervente durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Responde à reação de identificação para íons potássio. (V.3.1.1-5).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução aquosa, isenta de dióxido de carbono, a 6% (p/V).

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Benzilpenicilina potássica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Diluir com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método iodométrico. Diluir amostra e padrão até concentração de, aproximadamente, 2000 U/ml de benzilpenicilina potássica utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido *S*I e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco da amostra e do padrão, através da titulação de 2 ml da ambas as soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

*V*_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

*V*_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

*V*_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

*V*_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

*P*_o = potência do padrão (U/mg);

*P*_p = peso do padrão (mg);

*P*_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

BENZILPENICILINA POTÁSSICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina potássica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina potássica e citrato de sódio como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina potássica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina potássica*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina potássica*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

Pirrogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina, livre de pirrogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina potássica, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir amostra reconstituída e padrão, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina potássica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

83.1-2 BENZILPENICILINA POTÁSSICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

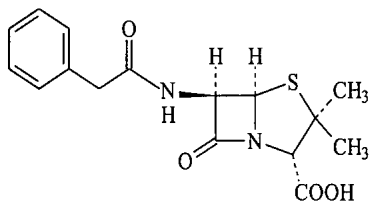
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BENZILPENICILINA PROCAÍNA
Benzylpenicillinum procainum

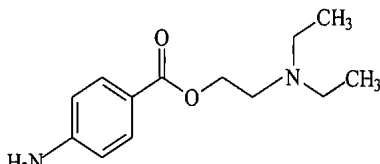


$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$

588,72

0111.04-X

Sal monidratado composto do ácido [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico com o 2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato (1:1)



Apresenta potência de, no mínimo, 900 Unidades e, no máximo, 1 050 Unidades de benzilpenicilina por miligrama, e não-menor que 39,8% e não mais que 42,0% de $C_{13}H_{20}N_2O_2$.

DESCRIÇÃO

Caracteres Físicos. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e clorofórmio.

Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): + 165° a + 180°. Determinado em solução a 1,0% (p/V) da mistura de água e acetona (2:3).

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daque-

les observados no espectro de benzilpenicilina procaína padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 7,0 ajustado com amônia. Aplicar separadamente à placa, 1,0 μ l de cada uma das seguintes soluções:

Solução (1): solução 0,5% (p/V) da amostra em acetona.

Solução (2): solução 0,5% (p/V) do padrão em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicionar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 2 M a 0,1 g de amostra. A solução deverá fornecer reações de identificação de *Amina aromática primária* (V.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar em solução obtida dissolvendo 0,05 g da amostra em 15 ml de água e agitando até completa dissolução.

Água (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

TEOR DE PROCAÍNA

Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Dissolver a amostra em tampão fosfato de potássio 1%, pH 6,0 (solução 1) não estéril, e diluir, no mesmo solvente, até obter concentração de 60 U/ml. Dissolver 27,55 mg de cloridrato de procaína padrão em 1 000 ml do tampão fosfato pH 6,0 (cada ml desta solução equivale a 60 unidades de benzilpenicilina procaína). Transferir 1,0 ml das soluções amostra e padrão para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 0,5 ml de ácido clorídrico 4 M e 1,0 ml de nitrato de sódio 0,1% (p/V). Agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de sulfamato de amônio 0,5% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1,0 ml de dicloridrato de *N*-1-naftiletilediamina 0,1% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Completar os volumes com água destilada. Realizar preparação do branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando a preparação do branco para zerar o aparelho. Calcular o teor de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ na amostra com base nas leituras obtidas.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Benzilpenicilina procaína destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais:

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membranas.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml em solução salina livre de pirogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

B. Por *método iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio M. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 M e 10 ml de solução de iodo 0,01 M SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 M SV e 0,1 ml de ácido clorídrico M. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 M SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times Po \times Pp}{(Vbp - Vp) \times Pa}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

Po = potência do padrão (U/mg);

Pp = peso do padrão (mg);

Pa = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalada em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

BENZILPENICILINA PROCAÍNA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina procaína estéril para suspensão injetável é mistura seca de benzilpenicilina procaína com um ou mais agentes adequados para suspensão ou dispersão, contendo ou não conservantes e substâncias tampão. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina procaína empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina procaína*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina procaína*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). 2,8 a 4,2%. Determinar em 0,5 g da amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 2,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 2 000 U/ml, em solução salina livre de pirrogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina procaína, empregar um dos métodos des-

critos em seguida, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída, até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina procaína, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar provas em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(Vba - Va) \times S}{(Vbp - Vp) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

Vba = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

Va = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

Vbp = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

Vp = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

84.1-2 BENZILPENICILINA PROCAÍNA ESTÉRIL PÓ PARA SUSPENSÃO INJETÁVEL

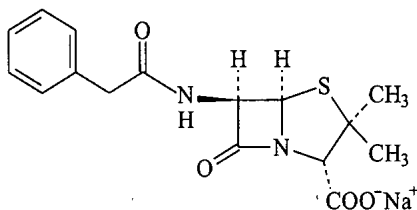
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BENZILPENICILINA SÓDICA
Benzylpenicillinum natricum



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$

356,37

0111-05-8

Sal monossódico do ácido [2*S*-(2 α ,5 α ,6 β)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

Apresenta potência de, no mínimo, 1 500 Unidades e, no máximo, 1 750 Unidades de $C_{16}H_{18}N_2O_4S$ por miligrama.

intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzilpenicilina sódica padrão, preparado de maneira idêntica.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou quase branco.

Solubilidade. Muito solúvel em água, éter, óleos e parafina líquida.

Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): + 285° a +310°. Determinado em solução a 0,5% (p/V) em água livre de dióxido de carbono, calculado em relação à substância dessecada.

IDENTIFICAÇÃO

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

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel H e como fase móvel mistura de acetona-acetato de amônio a 15,4% (p/V) (30:70), pH 5,0 ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa, 1 μ l de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): solução 0,5% (p/V) da amostra em metanol.

Solução (2): solução 0,5% (p/V) do padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *solução (1)* deve ser semelhante em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 ml de água e adicionar 2 ml da mistura de 2 ml de solução de formaldeído com 100 ml de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir

o tubo em banho-maria durante um minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

D. A substância responde à reação de identificação para íons sódio (V.3.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 10% (p/V) em água.

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,5%.

Cristalinidade. Suspender uma pequena porção da amostra, em óleo mineral e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Benzilpenicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir os seguintes testes adicionais:

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Preparar amostra e padrão através de diluição em solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1).

B. Por *método iodométrico*. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml, utilizando solução tampão fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1), não-estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso por 15 minutos ao abrigo da luz. Titular com solução de tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar a determinação dos brancos, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas as soluções adicionadas de 10 ml da solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que

P = potência da amostra (U/mg);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

P_o = potência do padrão (U/mg);

P_p = peso do padrão (mg);

P_a = peso da amostra (mg).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Benzilpenicilina sódica estéril para preparação parenteral é mistura seca de benzilpenicilina sódica e citrato de sódio, como tampão, em quantidade não inferior a 4% e não superior a 5% da fase sólida total. Pode ser empregado ácido cítrico, em quantidade não superior a 0,15% da fase sólida total em substituição ao citrato de sódio. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de benzilpenicilina. A benzilpenicilina sódica empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Benzilpenicilina sódica*.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito nos testes de identificação da monografia *Benzilpenicilina sódica*.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,5. Determinar após reconstituição com diluente.

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação. Proceder conforme descrito em *Dessecação de substâncias antibióticas* (V.5.2.17-4-Método 2). No máximo 1,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1,0 ml/kg, empregando solução de benzilpenicilina, na concentração de 20 000 U/ml, em solução salina livre de pirogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,01 UE/100 unidades de benzilpenicilina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para determinação da potência da benzilpenicilina sódica, empregar um dos métodos descritos em seguida, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (V.5.2.17). Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir, amostra e padrão, com solução tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (solução 1), às concentrações empregadas na curva padrão.

B. Por método *iodométrico*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Diluir padrão de benzilpenicilina potássica e amostra reconstituída até concentração de, aproximadamente, 2 000 U/ml de benzilpenicilina sódica, utilizando solução tampão de fosfato de potássio a 1%, pH 6,0 (solução 1) não-estéril. Transferir 2 ml da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 ml de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 ml de solução de iodo 0,01 *M SV*. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com solução de tiosulfato de sódio 0,01 *M SV*. Próximo ao ponto final, adicionar 3 gotas de solução de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder da mesma maneira com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 ml de ambas soluções, adicionadas de 10 ml de solução de iodo 0,01 *M SV* e 0,1 ml de ácido clorídrico *M*. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M SV*.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times S}{(V_{bp} - V_p) \times F}$$

Em que

P = potência da amostra (U/frasco-ampola);

V_{ba} = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (ml);

V_a = volume de titulante gasto na titulação da amostra (ml);

V_{bp} = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (ml);

V_p = volume de titulante gasto na titulação do padrão (ml);

S = concentração do padrão (U/ml);

F = fator de diluição da amostra.

85.1-2 BENZILPENICILINA SÓDICA ESTÉRIL PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CANELA-DO-CEILÃO

Cinnamomi cortex

Cinnamomum verum J. S. Presl. – LAURACEAE

A droga vegetal é constituída pela casca seca, após a eliminação da periderme e do parênquima cortical externo, proveniente do caule principal e de ramificações deste, contendo, no mínimo, 1,2% de óleo essencial.

SINÓNÍMIA CIENTÍFICA

Cinnamomum zeylanicum Nees.

NOMES POPULARES

Canela, canela-verdadeira, canela-de-cheiro, canela-rainha, canela-de-tubo, canela da Índia, canela-fina.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta aroma característico de aldeído cinâmico e sabor picante e adocicado.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga apresenta-se em peças isoladas ou enroladas umas sobre as outras, de até 30 cm (raro 1 m) de comprimento e 0,2 a 0,8 mm de espessura, correspondendo à casca seca, após a eliminação da periderme e do parênquima cortical externo. A superfície é lisa, castanho-amarelada, com leves cicatrizes resultantes da inserção das folhas e gemas axilares e com finas estrias longitudinais sinuosas e esbranquiçadas. A superfície interna, pouco mais escura, é igualmente sulcada de estrias longitudinais. A fratura é curta e fibrosa.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, observam-se vestígios descontínuos de parênquima cortical, seguidos de até 5 camadas de esclereídes (células pétreas), alongados tangencialmente, ou isodiamétricos, de paredes espessas, pontoadas, e ocasionalmente de agrupamentos de fibras. O parênquima cortical interno está formado por células poligonais de paredes amarelas, ricas em grãos de amido de 5 a 10 μm de diâme-

tro, e por células secretoras de mucilagem. No floema secundário, observa-se parênquima, contendo grandes células secretoras de essências, e outras contendo mucilagem, de 30 a 60 μm , e elementos de tubos crivados isolados ou em pequenos grupos, de diâmetro de 15 μm a 25 μm até 30 μm ; raios unisseriados ou bisseriados, com algumas células contendo cristais aciculares de oxalato de cálcio e grãos de amido.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta cor amarelada a pardo-avermelhado e atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, à exceção dos caracteres macroscópicos. Ao exame microscópico, são encontrados os mesmos elementos descritos acima, dissociados: ilhotas de esclereídes arredondados a quase quadrados com paredes pontoadas, numerosas fibras lignificadas, com 300 a 800 μm de comprimento e 20 a 25 μm de largura, incolores, isoladas, geralmente inteiras, com lume estreito e paredes espessas, células parenquimáticas de paredes finas, ovóides, isoladas contendo óleo, pequenos e escassos cristais aciculares de oxalato de cálcio e abundantes grãos de amido; fragmentos de súber escassos ou parcialmente ausentes.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel G, com espessura de 250 mm como fase estacionária, e diclorometano como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 10 μl da *solução amostra* e 10 μl da *solução de referência* preparadas como descrito a seguir:

Solução amostra: utilizar cerca de 3 g de pó e agitar durante 15 minutos com 15 ml de diclorometano. Filtrar e evaporar até quase seca em banho-maria. Dissolver o resíduo com 1 ml de tolueno.

Solução de referência: dissolver 10 μl de aldeído cinâmico e 10 μl de eugenol em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar a placa com uma solução de vanilina sulfúrica a 1% e colorar em estufa a 100-105 °C, durante 5 minutos. O cromatograma apresenta mancha de coloração amarelada, na mesma altura que o eugenol (Rf aproximadamente 0,80) e uma mancha de coloração amarelo-castanho correspondente ao aldeído cinâmico (Rf aproximadamente 0,70).

B. Ensaio de identificação para eugenol: utilizar uma alíquota de 0,05 ml de óleo essencial (obtida conforme descrito no item A de *doseamento*) e adicionar 5 ml de etanol e 0,05 ml de uma solução de cloreto férrico a 5% (p/V). O desenvolvimento de coloração azul caracteriza a presença de compostos fenólicos.

ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 9%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 5%.

DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão

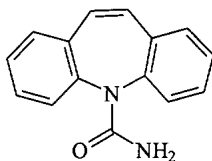
de 1 000 ml contendo 500 ml de água como líquido de destilação. Reduzir a amostra a pó grosseiro e, imediatamente, proceder à determinação do óleo essencial, a partir de 50 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

B. Determinar o teor de aldeído cinâmico no óleo utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 µm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama. Como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por minuto. Como gases auxiliares à chama do detector, utilizar nitrogênio, ar sintético e hidrogênio na razão de 1:1:10, respectivamente. Programar a temperatura da coluna de 60 a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O aldeído cinâmico apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1 266 (Z) e 1 214 (E). O teor em aldeído cinâmico é de, no mínimo, 60,0%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem-fechado, ao abrigo da luz e calor por um período não superior a um ano.

CARBAMAZEPINA
Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$

236,27

0187.01-1

5*H*-Dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{15}H_{12}N_2O$, em relação à substância dessecada.

D. Examinar a substância sob luz ultravioleta a 365 nm. Exibe intensa fluorescência azul.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino, branco a branco-amarelado, inodoro.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em acetona e em etanol e muito pouco solúvel em éter.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 189 °C a 193 °C.

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas, em 2 g de amostra. No máximo 0,5%.

Acidez e alcalinidade. Pesar 2,5 g e transferir para balão volumétrico de 50 ml. Adicionar 20 ml de água, agitar, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar em papel de filtro. A uma alíquota de 20 ml adicionar 1 gota de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 *M* SV. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1,0 ml é requerido para cada 1 g de amostra. A outra alíquota de 20 ml adicionar 1 gota de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 *M* SV. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1,0 ml é requerido para cada 1 g de amostra.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,001% (p/V) em etanol, apresenta máximo de absorção em 285.

C. Aquecer cerca de 0,1 g com 2 ml de ácido nítrico, em banho-maria, por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF-254, como suporte, e mistura de tolueno-metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar separadamente à placa 2 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas em mistura de clorofórmio-etanol (1:1).

Solução (1): solução a 5,0% (p/V) da amostra.

Solução (2): solução a 0,005% (p/V) da amostra.

Solução (3): solução a 5,0% (p/V) do padrão.

Solução (4): solução a 0,005% (p/V) de iminodibenzila.

Solução (5): solução a 0,005% (p/V) de iminoestilbeno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Revelar com solução de dicromato de potássio 0,5% (p/V) em ácido sulfúrico *M*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com as *soluções (4)* e *(5)*. Aquecer a 140 °C por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta a 254 nm e 365 nm. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, com valor de Rf menor que a mancha principal, não é mais intensa que a obtida com a *solução (2)*.

Cloretos (V.3.2.1). Ferver 0,5 g com 20 ml de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,014% (140 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3-Método I). Ferver 1 g com 20 ml de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

DOSEAMENTO

Dissolver 50 mg da amostra em metanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando metanol para zerar o aparelho. Calcular o teor de $C_{15}H_{12}N_2O$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina, com 15 ml de acetona. Filtrar. Lavar com 2 porções de 5 ml de acetona quente. Evaporar o filtrado até cerca de 5 ml e resfriar em banho de gelo até cristalização. Filtrar os cristais e lavar o filtro com 3 ml de acetona fria. Secar em estufa a vácuo a 70 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), obtido com o resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder como descrito no teste de *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a solução (1) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução (2).

C. A 25 mg do resíduo obtido no teste A de *Identificação*, adicionar 1 ml de ácido nítrico e aquecer em banho-maria por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

D. Examinar, sob luz ultravioleta a 365 nm, o resíduo obtido no teste A de *Identificação*. Observa-se intensa fluorescência azul.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 5 minutos.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio a 1% (p/V) em água; 900 ml

Aparelhagem: pás. 75 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (V.2.14-3), utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{15}H_{12}N_2O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,002% (p/V), preparada em lauril sulfato de sódio a 1% (p/V), com adição prévia de metanol para garantir a solubilização. A concentração de metanol na solução padrão não pode exceder a 1% (V/V).

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando como suporte sílica-gel GF₂₅₄ e mistura de tolueno-metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 200 mg de carbamazepina com 3 porções de 10 ml de clorofórmio e filtrar. Evaporar ao ar e dissolver o resíduo em 10 ml de clorofórmio.

Solução (2): solução a 2,0% (p/V) do padrão em clorofórmio.

Solução (3): solução a 0,006% (p/V) de iminodibenzila em clorofórmio.

Solução (4): solução a 0,006% (p/V) de iminoetilbeno em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz

ultravioleta (254 nm e 365 nm). Revelar com solução de dicromato de potássio 0,5% (p/V) em ácido sulfúrico *M*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com as *soluções (2)* e *(3)*.

Água (V.2.20.1). No máximo 3%.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 100 ml com auxílio de 70 ml de metanol. Levar ao banho de ultra-som por 10 minutos e deixar em agitação mecânica por 30 minutos. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Diluir em

metanol até concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm (V.2.14-3), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{15}H_{12}N_2O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A (1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CARBONATO DE CÁLCIO

*Calcium carbonate*CaCO₃

100,09

0173.03-7

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de CaCO₃, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó fino, microcristalino branco, inodoro e insípido.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, quando em presença de sais amoniacais ou de dióxido de carbono, praticamente insolúvel em água e etanol. Dissolve com efervescência em ácido acético *M*, ácido clorídrico *3 M* e ácido nítrico *2 M*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Introduzir, em um tubo de ensaio, cerca de 0,1 g da amostra. Suspender com 2 ml de água. Em seguida, adicionar 3 ml de ácido acético *2 M*, fechando o tubo imediatamente com uma rolha munida de um tubo de vidro em "U". A mistura efervesce. Na outra extremidade do tubo em "U", conectar um segundo tubo de ensaio, contendo hidróxido de bário *0,1 M*. Aquecer brandamente o tubo que contém a amostra. Forma-se, no segundo tubo, um precipitado que se dissolve em ácido clorídrico *6 M*.

B. Responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1-2).

ENSAIOS DE PUREZA

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 200 °C, por 4 horas, em 1 g de amostra. No máximo 2%.

Substâncias insolúveis em ácido. Pesar 5 g de amostra e gotear ácido clorídrico, com agitação, até cessar a efervescência. Em seguida, transferir para balão de 200 ml e completar o volume com água. Filtrar em papel de filtro adequado. Lavar o resíduo até que a última lavagem não apresente reação para cloreto (V.3.1.1-3). Incinerar e deixar na estufa a 100 °C - 105 °C por 1 hora. O peso do resíduo é, no máximo, de 10 mg (0,2%).

Magnésio e metais alcalinos. Misturar 1,0 g da amostra com 35 ml de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 3 ml de ácido clorídrico e aquecer a solução por 1 minuto, até ebulição. Rapidamente, adicionar 40 ml de ácido oxálico 6,3% (p/V). Agitar vigorosamente até ocorrer precipitação. Aquecer imediatamente, adicionar 2 gotas de vermelho de metila SI e acrescentar hidróxido de amônio *6 M* até a mistura ficar alcalina. Resfriar à temperatura ambiente e transferir para balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com água e deixar em repouso por 4 horas. Filtrar em papel de filtro adequado. Colocar 50 ml do filtrado em uma cápsula de porcelana, adicionar 0,5 ml de ácido sulfúrico e evaporar em banho-maria até pequeno volume. Aquecer em chapa elétrica até decomposição e volatilização dos sais de amônio. Incinerar o resíduo a 600 °C, até peso constante. O peso do resíduo é, no máximo, de 5 mg (1%).

Arsênio (V.3.2.5-Método visual). Dispersar 2,5 g da amostra em 10 ml de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 5 ml de ácido clorídrico bromado SR. Remover o excesso de bromo com algumas gotas de cloreto de estanho. Completar o volume para 20 ml com água e proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para arsênio*.

Cloretos (V.3.2.1). Pesar 1,0 g da amostra, adicionar 10 ml de água destilada e, cuidadosamente, adicionar 10 ml de ácido nítrico *2 M*, agitando até dissolução. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,035% (350 ppm).

Bário. Pesar 2,5 g da amostra, transferir quantitativamente para béquer, adicionar ácido clorídrico *3 M* até cessar a efervescência e aquecer até ebulição para eliminar o gás carbônico dissolvido. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com água. Transferir, para tubo de ensaio, 5 ml da solução e adicionar 5 ml de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos a preparação não é mais opalescente que mistura de 10 ml da primeira solução com 10 ml de água.

Ferro (V.3.2.4). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para ferro*. No máximo 0,02% (200 ppm).

Sulfato (V.3.2.2). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,25% (2 500 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3-Método I). Utilizar 5 ml da solução obtida no teste de bário. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra, previamente dessecada a 200°C por 4 horas e proce-

der conforme descrito em *Titulações complexométricas* (V.3.4.4-2), para cálcio. Cada ml de EDTA dissódico 0,05 M SV equivale a 5,004 mg de CaCO₃.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido, suplemento nutricional, quelante de fósforo.

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Ácido clorídrico bromado SR

Preparação – Diluir 1 ml de bromo SR em ácido clorídrico para 100 ml.

Bromo SR

Preparação – Misturar 30 g de bromo a 30 g de brometo de potássio. Dissolver e diluir em água para 100 ml.

CARBONATO DE CÁLCIO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de CaCO_3 .

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de carbonato de cálcio e proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Carbonato de cálcio*.

B. Responde às reações do íon cálcio (V.3.1.1-2).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). No máximo 10 minutos para os comprimidos antiácidos.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M, 900 ml
Aparelhagem: pás, 75 rpm
Tempo: 30 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota de 10 ml do meio de dissolução, filtrar e diluir para 100 ml com ácido clorídrico 0,1 M. Se necessário, realizar novas diluições com ácido clorídrico 0,1 M. Determinar a absorvância do cálcio por espectrofotometria de absorção atômica (V.2.13-Método I), em 422,8 nm, empregando chama de óxido nítrico-acetileno e lâmpada de cátodo oco de cálcio.

Tolerância: no mínimo 75% da quantidade declarada de CaCO_3 se dissolvem em 30 minutos.

TESTE DE CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente à dose indicada para ação antiácida. Transferir para béquer e umedecer adicionando 5 ml de etanol com pH aparente ajustado para 3,5. Adicionar 100 ml de água a $37 \pm 3^\circ\text{C}$ e agitar magneticamente por 1 minuto. Adicionar 30 ml de ácido clorídrico M SV. Manter a agitação por 15 minutos. Titular imediatamente com hidróxido de sódio 0,5 M SV até pH 3,5 por, no máximo, 5 minutos. Cada ml de ácido clorídrico M equivale a 1 mmol de ácido consumido na neutralização. Se o comprimido for rotulado como antiácido, o número de mmol consumido não é inferior ao calculado pela fórmula: $0,9 \times 0,02 \times C$, em que C é a quantidade em mg de carbonato de cálcio declarada no medicamento.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para um cadinho de porcelana quantidade de pó equivalente a 0,15 g de carbonato de cálcio. Incinerar a 600°C até peso constante. Esfriar o cadinho e adicionar 10 ml de água. Adicionar ao resíduo, ácido clorídrico 3 M, suficiente para completar a dissolução. Transferir, quantitativamente, para erlenmeyer e diluir com 100 ml de água. Adicionar, quando necessário, e utilizando papel tomassol, hidróxido de sódio M até alcalinização. Acrescentar 2/3 do volume previsto do titulante e adicionar 15 ml de hidróxido de sódio 1 M e 0,3 g de azul de hidroxinaftol-cloreto de sódio (1:99). Continuar a titulação com EDTA 0,05 M SV até coloração azul puro. Cada ml de EDTA 0,05 M equivale a 5,004 mg de CaCO_3 .

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CENTELA

Centellae folium

Centella asiatica (L.) Urban – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas, contendo, no mínimo, 0,6% de asiaticosídeo, em relação ao material dessecado.

NOMES POPULARES

Centela-asiática, centelha.

SINONÍMIA CIENTÍFICA

Hydrocotyle asiatica L.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As lâminas foliares são membranáceas, raramente papiráceas, verde-acinzentadas na face adaxial e verde-pálidas na face abaxial, glabras a tomentosas em ambas as faces, cobertas de tricomas hialinos de até 2 mm, pluricelulares, unisseriados, formados por 2 a 5 células. A célula inferior é oriunda de uma só célula basal. Lâmina ovada a orbicular-reniforme, palmínérvea, com 5 a 9 nervuras, base cordada a truncada, ápice arredondado, obtuso a truncado, margem levemente sinuada a crenado-dentada, medindo 1,5 cm a 7 cm de comprimento e 1 cm a 6 cm de largura. A venação é pouco densa, actinódroma. As nervuras de primeira ordem são, longitudinalmente, retilíneas. As nervuras de segunda ordem apresentam ângulo de divergência moderada. As ramificações das nervuras secundárias e terciárias terminam no epítima dos hidatódios. As aréolas são pentagonais ou poligonais, com vênula simples, curvada ou ramificada só uma vez e disposta ao acaso. Pecíolo de até 15 cm de comprimento, alargado na porção basal e canaliculado na face adaxial, viloso-tomentoso, castanho-esverdeado a castanho-avermelhado.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a face adaxial da epiderme mostra células poligonais de paredes retas a curvas, estômatos projetados, paracíticos, raros anisocíticos, índice estomático igual a 18, e hidatódios; a cutícula é estriada. A face abaxial apresenta células também poligonais, de maior tamanho do que as da face adaxial,

estômatos projetados, paracíticos e índice estomático igual a 12; a cutícula é fortemente estriada. Ambas as faces da epiderme apresentam tricomas simples, unisseriados, retorcidos, geralmente tricelulares (2 a 5 células), bastante escassos na face adaxial. Em secção transversal, as faces mostram-se constituídas por células retangulares achatadas, alternadas com células quadrangulares papilosas; a projeção dos estômatos pode ser melhor observada e a cutícula é fina. O mesofilo apresenta estrutura dorsoventral, com 1 a 3 camadas de parênquima paliádico frouxo e parênquima esponjoso ocupando mais da metade do mesofilo, formado por células oblongas no sentido horizontal; nestes parênquimas encontram-se drusas de oxalato de cálcio. Raros canais secretores (ductos) encontram-se dispostos junto ao floema. Na nervura mediana, observam-se, via de regra, 2 canais secretores, dispostos na região do parênquima fundamental, um voltado para a face adaxial e outro para a abaxial, próximos ao sistema vascular e raramente no floema; o colênquima, do tipo lacunar e presente em ambas as faces, está representado por 1 a 3 camadas celulares, especialmente na face adaxial. O sistema vascular é colateral, em arco aberto, com várias fibras em zona externa ao floema. O pecíolo é fistuloso e, em secção transversal, mostra contorno circular, com duas arestas opostas na face adaxial, separadas por uma pequena região levemente côncava, conferindo-lhe aspecto canaliculado. A epiderme apresenta células quadrangulares, algo papilosas, com estômatos paracíticos e tricomas simples, pluricelulares, unisseriados, com célula basal bem mais curta do que as demais. A cutícula é fina e estriada. Subepidemicamente, ocorre um colênquima angular, contínuo, onde alterna-se uma camada predominante de células com estreitas regiões de 2 a 3 camadas, ou nas arestas até 5. Abaixo deste, situa-se um clorênquima, contendo sete feixes vasculares colaterais, dispostos em círculo, separados por largas faixas de parênquima fundamental, ocorrendo um feixe menor em cada aresta. Ao redor do floema, no parênquima fundamental, podem ocorrer células amilíferas. Em cada feixe vascular há um envoltório de fibras, restrito ao floema. No pecíolo, também observam-se canais secretores: um, internamente ao colênquima, geral e regularmente nas regiões em que ocorre maior número de camadas deste, um, com menor frequência disposto por toda a estrutura, na região aproximadamente equidistante dos fei-

xes vasculares e da epiderme, dois, opostos entre si, em um mesmo feixe vascular, ambos muito próximos ao xilema, e um por feixe vascular nas arestas. O parênquima medular é inexistente, por ser o pecíolo fistuloso. Nas proximidades da fístula encontram-se drusas de oxalato de cálcio, nas células do parênquima fundamental.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, à exceção de caracteres macroscópicos. São característicos tricomas ou porções deles, unisseriados; drusas de oxalato de cálcio e porções de células epidérmicas, com estômatos paracíticos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e mistura de clorofórmio-ácido acético glacial-metanol-água (60:32:12:8), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 20 µl da *solução amostra* e 5 µl da *solução referência*, preparadas como segue.

Solução amostra: ferver 3 g da amostra com 30 ml de mistura de etanol-água (1:1). Filtrar e concentrar até secura. Retomar em 0,5 ml de metanol.

Solução referência: dissolver 1 mg de asiaticosídeo em 1 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Deixar a placa secar em capela por 5 minutos, nebulizar com solução de anisaldeído sulfúrico SR e aquecer em estufa a 100 °C a 105 °C durante 10 minutos. Nebulizar novamente com a solução de anisaldeído sulfúrico SR e aquecer em estufa a 100 °C a 105 °C por 10 minutos. O cromatograma apresenta uma mancha principal de coloração acastanhada na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de asiaticosídeo (Rf aproximadamente 0,50). Observa-se também uma mancha secundária de coloração violeta, com Rf aproximado de 0,90.

B. Transferir 1 g da droga em pó ou fragmentada para tubo de ensaio, adicionar 10 ml de água destilada e ferver por 2 minutos. Resfriar e agitar energeticamente por 15 segundos. Em seguida, adicionar gotas de ácido clorídrico a 10% (p/V). A espuma formada é persistente, o que caracteriza a presença de saponinas.

ENSAIOS DE PUREZA

Material estranho (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 6%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 11%.

ÍNDICE DE ESPUMA (V.4.2.9).

Pesar 1 g da droga pulverizada, transferir para tubo de ensaio e ferver por 2 minutos. Utilizar 100 ml de água destilada. No máximo 100.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector espectrofotométrico a 200 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsililizada com partículas de 3 µm a 10 µm de diâmetro. Utilizar gradiente linear, partindo de 100% de mistura de acetonitrila – solução aquosa a 0,5% de ácido fosfórico (25:75), até proporções iguais (50:50) do segundo eluente, acetonitrila – solução aquosa a 0,5% de ácido fosfórico (50:50), em 40 minutos, com fluxo de 0,5 ml/minuto à temperatura ambiente (18 °C a 25 °C).

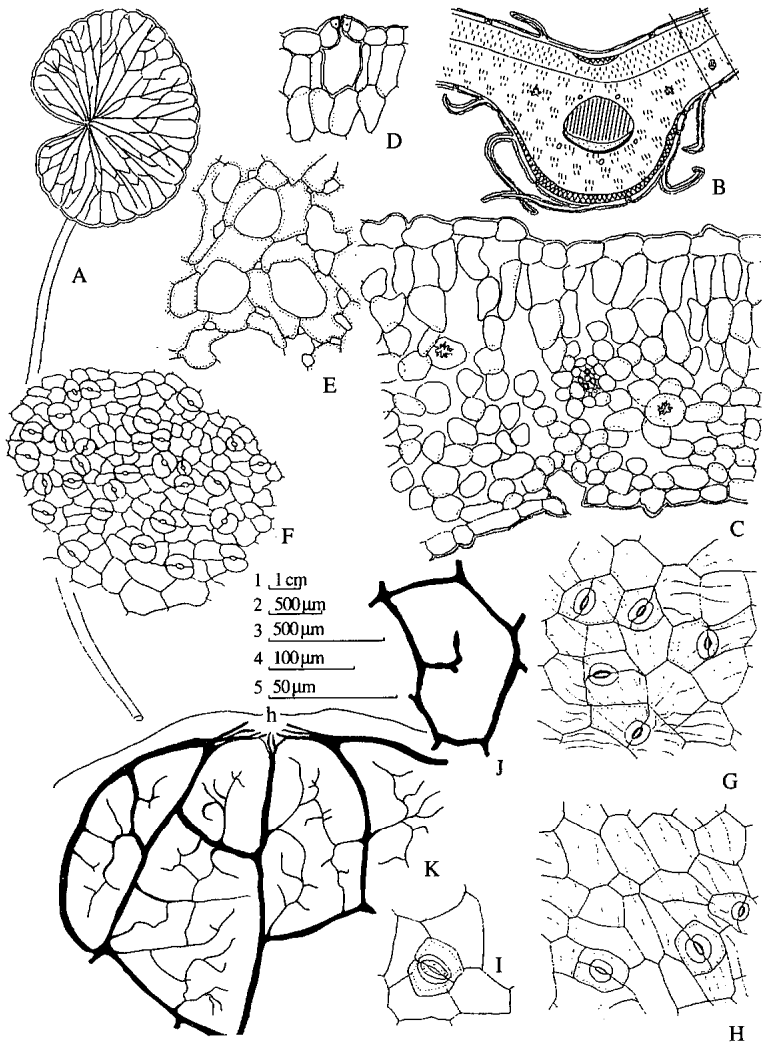
Solução amostra: extrair 5 g da droga seca em pó com 150 ml de metanol em aparelho de Soxhlet durante 4 horas. Evaporar o solvente em banho-maria até cerca de 50 ml. Filtrar em funil de vidro sinterizado (G4). Transferir o filtrado para balão volumétrico de 100 ml e ajustar o volume com metanol.

Solução referência e diluições: dissolver 30 mg de asiaticosídeo em 5 ml de metanol. Preparar 4 diluições, em metanol, nas proporções de 80%, 60%, 40% e 20% a partir da *solução referência*.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µl das *soluções amostra, referência e diluições*. Determinar a área do pico referente ao asiaticosídeo (tempo de retenção de 30 a 40 minutos). Estabelecer uma curva de calibração com os valores obtidos com as 5 *soluções referência* de asiaticosídeo. Determinar a área do pico do asiaticosídeo na *solução amostra* e, utilizando a curva de calibração, determinar o teor de asiaticosídeo na amostra.

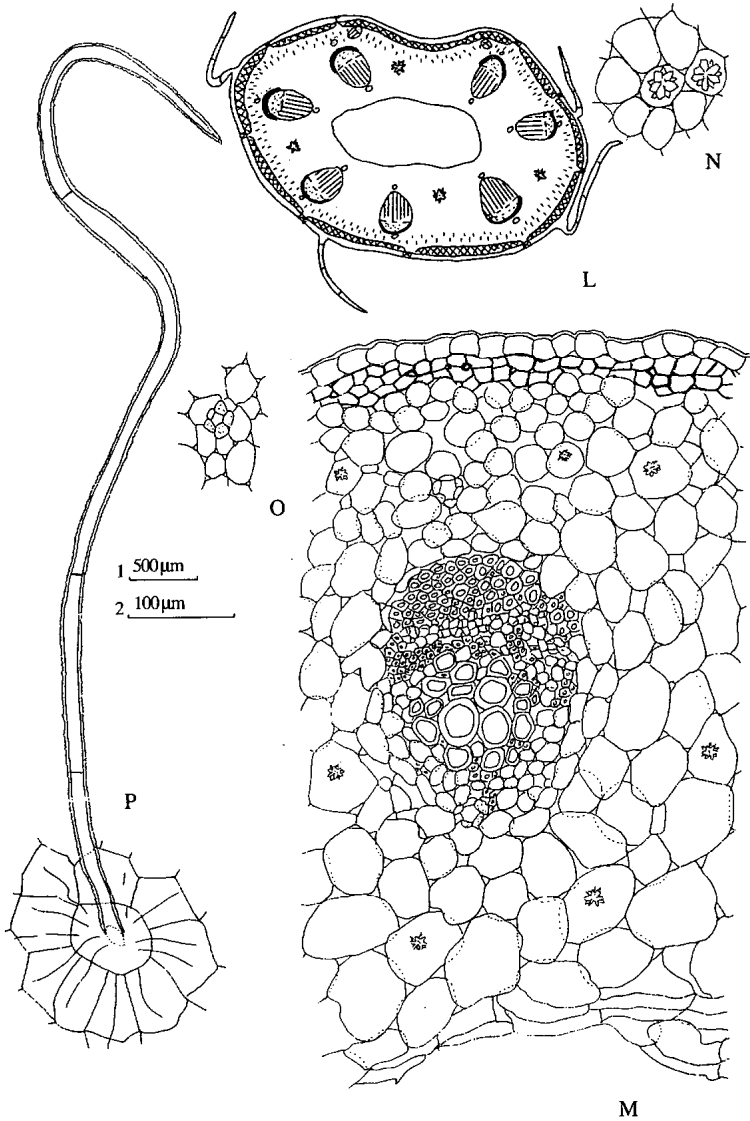
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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



CENTELA — *Centella asiatica* (L.) Urban

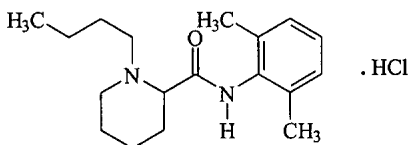
Figura 1: *Centella asiatica* (L.) Urban — A. aspecto da folha; B. esquema da secção transversal da folha na nervura mediana; C. secção transversal da folha na região do limbo na porção indicada em B; D. detalhe de secção transversal da folha com estômato e câmara substomática; E. aspecto do parênquima; F. hidatódio na epiderme adaxial; G. epiderme abaxial; H. detalhe de estômato paracítico; J.-K. arquitetura foliar; J. aréola; K. margem e hidatódio. Escalas e correspondências: 1 (A); 2 (K), 3 (B, F e J), 4 (C-E, G e H) e 5 (I).



CENTELA — *Centella asiatica* (L.) Urban

Figura 2: *Centella asiatica* (L.) Urban — L. esquema do pecíolo em secção transversal; M. detalhe de uma porção transversal do pecíolo; N. drusas de oxalato de cálcio; O. canal secretor; P. tricoma simples multicelular. Escalas e correspondências: 1 (L) e 2 (M-P).

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA

Bupivacaini hydrochloridum

$C_{18}H_{28}N_2O.HCl$
 $C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$

324,89
 342,91

0160.01-6

Cloridrato de 1-butil-*N*-(2,6-dimetilfenil)-2-piperidinocarboxamida monoidratado

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, em relação à substância anidra.

queles observados no espectro do cloridrato de bupivacaína padrão, preparado de maneira idêntica.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, inodoro.

Solubilidade. Facilmente solúvel em água e em etanol; levemente solúvel em clorofórmio e em acetona.

Constantes físico-químicas

Ponto de fusão (V.2.2): funde a 254 °C, com decomposição.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,05% (p/V), em relação à substância anidra, preparada em ácido clorídrico 0,01 M exibe máximos em 263 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de cloridrato de bupivacaína padrão. A absorvância da solução amostra, em 271 nm, não difere mais do que 3% daquela obtida com a solução padrão.

C. Dissolver cerca de 50 mg em 10 ml de água em um funil de separação, alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver cerca de 25 mg em 10 ml de água, adicionar hidróxido de sódio 2 M até que a solução se torne alcalina e extrair com duas porções de 15 ml de éter. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com 5 ml de éter e evaporar o filtrado a temperatura ambiente. Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento, utilizando 25 mg de cloridrato de bupivacaína padrão. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas da-

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de ciclohexano-tolueno-dietilamina (75:15:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 2 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas em metanol.

Solução (1): solução a 5,0% (p/V) da amostra.

(p/V) em ácido clorídrico 0,01 M, medida em 263 nm, está entre 0,53 e 0,58 e medida em 271 nm, está entre 0,43 e 0,48.

Solução (2): solução a 0,05% (p/V) da amostra.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (2)*.

2,6-Dimetilanilina. Em 2 ml de solução amostra a 5% (p/V) em metanol, adicionar 1 ml de solução a 1% (p/V) de 4-dimetilaminobenzaldeído em metanol, recentemente preparada, e 2 ml de ácido acético glacial. Deixar em repouso por 10 minutos. A cor amarela, eventualmente produzida, não é mais intensa que aquela obtida utilizando, no lugar da solução amostra, 2 ml de solução de 2,6-dimetilanilina a 0,0005% (p/V) em metanol. No máximo 0,01% (100 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3 - Método II). No máximo 0,001% (10 ppm).

Água (V.2.20.1). 4,0% a 6,0%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

Absorção de luz. Dessecar a amostra a 105 °C até peso constante. A absorvância da solução a 0,04%

DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g de cloridrato de bupivacaína e dissolver em 20 ml de ácido acético glacial. Adicionar 10 ml de acetato mercúrico a 6% (p/V) em ácido acético glacial e 3 gotas de cristal violeta SI. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem de violeta para verde. Realizar determinação em branco e fazer as correções necessárias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,489 mg de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Iodobismutato de potássio SR

Preparação – Dissolver 10 g de ácido tartárico em 40 ml de água e adicionar 0,85 g de subnitrito de bismuto. Agitar durante uma hora. Adicionar 20 ml de solução de iodeto de potássio a 40% (p/V) e homogeneizar. Deixar em repouso durante 24 horas e filtrar. Dissolver 10 g de ácido tartárico em 50 ml de água, adicionar 5 ml da solução anterior e homogeneizar.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de cloridrato de bupivacaína em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Para um volume de amostra contendo o equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína, adicionar água, se necessário, para produzir 10 ml e proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Cloridrato de bupivacaína*.

B. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em intensidade, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)*.

C. Transferir volume de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de bupivacaína para um funil de separação. Alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter etílico. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

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

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de cicloexano-tolueno-dietilamina (75:15:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 20 µl da amostra e de cada uma das soluções recentemente preparadas, como segue:

Solução (1): diluir a amostra em metanol, se necessário, até concentração de 0,25% (p/V).

Solução (2): solução padrão a 0,25% (p/V) em metanol.

Solução (3): solução padrão a 0,0025% (p/V) em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de iodobismutato de potássio SR, preparada como descrito na monografia *Cloridrato de bupivacaína*. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é maior ou mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (3)*.

2,6-Dimetilanilina. Utilizar volume de amostra contendo o equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína anidro, adicionando água, se necessário, para produzir 10 ml. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia *Cloridrato de bupivacaína*, até "Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida". Dissolver o resíduo em 2 ml de metanol, adicionar 1 ml de solução a 1% (p/V) de 4-dimetilaminobenzaldeído em metanol e 2 ml de ácido acético glacial e deixar em repouso à temperatura ambiente por 10 minutos. A cor amarela, eventualmente produzida, não é mais intensa que aquela obtida utilizando, no lugar da amostra, 10 ml de uma solução de 2,6-dimetilanilina a 1 µg/ml em água. No máximo 0,04% (400 ppm).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 2,5 UE/mg de cloridrato de bupivacaína.

DOSEAMENTO

Transferir volume de amostra contendo o equivalente a 0,25 g de cloridrato de bupivacaína anidro para funil de separação de 250 ml. Alcalinizar com 2 ml de hidróxido de sódio 5 M e extrair com quatro porções de 20 ml de clorofórmio. Reunir os extratos e filtrar sobre sulfato de sódio anidro. Adicionar 10 ml de ácido acético glacial e duas gotas de cristal violeta SI. Titular com ácido perclórico 0,05 M até viragem de violeta para verde. Cada ml de ácido perclórico 0,05 M SV equivale a 16,245 mg de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

ROTULAGEM

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução estéril de cloridrato de bupivacaína e glicose em água para injetáveis. Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% das quantidades declaradas de $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$ e $C_6H_{12}O_6$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1) utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de 1-butanol-álcool-etanol-ácido acético glacial (6:2:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µl da amostra e das *soluções* (1,2,4) e 1 µl da amostra e da *solução* (3), recentemente preparadas, como segue.

Solução (1): solução injetável de cloridrato de bupivacaína e glicose.

Solução (2): solução padrão de cloridrato de bupivacaína em água, na concentração correspondente à da *solução* injetável.

Solução (3): solução padrão de glicose em água, na concentração correspondente à da *solução* injetável.

Solução (4): solução padrão de cloridrato de bupivacaína e glicose, nas concentrações correspondentes à da *solução* injetável.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar quente circulante. Examinar a placa sob lâmpada ultravioleta (254 nm). A posição da mancha principal obtida com a *solução* (1) corresponde àquela das manchas das *soluções* (2) e (4). Nebulizar com reagente de Jones, aquecer a 90 °C por 5 minutos e examinar a placa. A posição da mancha principal marrom, obtida com a amostra, corresponde àquela da mancha obtida com a *solução* (3). Esfriar a placa, nebulizar com reagente iodoplatinado. A bupivacaína é visualizada como mancha azul-violeta em fundo laranja e a mancha correspondente à glicose desapare-

ce gradativamente. A posição da mancha de bupivacaína obtida com a *solução* (1) corresponde àquelas obtidas com as *soluções* (2) e (4).

B. Transferir volume de amostra equivalente a 50 mg de cloridrato de bupivacaína para funil de separação, alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e extrair com 10 ml de éter etílico. A fase aquosa responde às reações do íon cloreto (V.3.1.1-3).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 1,8 UE/mg de cloridrato de bupivacaína.

DOSEAMENTO

Cloridrato de bupivacaína. Proceder conforme descrito no *Doseamento Cloridrato de bupivacaína solução injetável*.

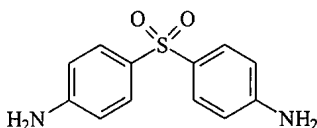
Glicose. Medir o ângulo de rotação da amostra, em tubo adequado (V.2.8). Calcular a quantidade, em mg, de $C_6H_{12}O_6$, em cada ml da amostra, utilizando a fórmula: $\alpha \cdot 9,452$. A, em que α é a leitura média obtida e A é a divisão de 200 pelo comprimento do tubo, em mm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de dose única, preferencialmente em vidro tipo I, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DAPSONA*Dapsonum* $C_{12}H_{12}N_2O_2S$

248,30

0365.01-7

4,4'-sulfonilbisbenzamina

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco ou levemente amarelado, inodoro, com leve sabor amargo.

Solubilidade. Praticamente insolúvel ou insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e ligeiramente solúvel em etanol. Facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 175 °C a 181 °C.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dapsona padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,0005% (p/V), em metanol, exibe máximos em 260 nm e 295 nm e mínimos em 232 nm e 268 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de dapsona padrão.

C. Proceder conforme descrito para *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução* (4) corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução* (5).

D. Responde às reações de aminas aromáticas primárias (V.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio-acetona (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µl de cada uma das seguintes soluções, preparadas em metanol.

Solução (1): solução a 1% (p/V) da amostra.

Solução (2): solução a 0,01% (p/V) da amostra.

Solução (3): solução a 0,002% (p/V) da amostra.

Solução (4): solução a 0,1% (p/V) da amostra.

Solução (5): solução a 0,1% (p/V) do padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e nebulizar primeiramente com solução a 0,5% (p/V) de nitrato de sódio em ácido clorídrico 0,1 M. Aguardar por 5 minutos e nebulizar com solução aquosa a 0,1% (p/V) de

cloridrato de *N*-1-naftiletilenodiamina. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução* (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução* (2) e não mais que duas quaisquer dessas manchas são mais intensas do que a mancha obtida no cromatograma com a *solução* (3).

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 100 °C – 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,5%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%.

DOSEAMENTO

A. Por *titulação por diazotização* (V.3.4.1-Método 1 ou 2). Utilizar 0,25 g da amostra. Cada ml de nitrito de sódio 0,1 *M* SV equivale a 12,415 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar 50 mg da amostra, adicionar 40 ml de etanol e submeter ao ultra-som por

10 minutos. Agitar durante 30 minutos e completar o volume para 100 ml com o mesmo solvente. Filtrar em papel de filtro adequado. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,0005% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 295 nm utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Quimioterápico.

DAPSONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e triturar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de dapsona. Agitar com 5 ml de acetona durante 5 minutos e filtrar. Evaporar o filtrado até *secura*. Proceder conforme descrito nos testes A e B de *Identificação* na monografia *Dapsona*.

B. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Aplicar, separadamente, à placa 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de dapsona para balão volumétrico de 100 ml, agitar com metanol, completar o volume e filtrar.

Solução (2): solução a 0,01% (p/V) de padrão em metanol.

A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 2% (V/V); 1 000 ml

Aparelhagem: cesta, 100 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: após o teste, retirar amostras do meio de dissolução e filtrar. Transferir alíquota do filtrado, equivalente a 0,2 mg de dapsona, para balão volumétrico de 25 ml, contendo 5 ml de hidróxido de sódio *M* e completar o volume com água. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (V.2.14-3), utilizando como branco mistura de 5 ml de hidróxido de sódio *M* e volume de ácido clorídrico 2% (V/V) correspondente à alíquota utilizada do meio de dissolução, em balão de 25 ml, completando o volume com água. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de dapsona, na concentração de 0,0008% (p/V), preparada nas mesmas condições.

Tolerância: não menos que 80% da quantidade declarada de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ se dissolvem em 60 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de partes iguais de clorofórmio e acetona, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µl de cada uma das seguintes soluções.

Solução (1): agitar quantidade do pó de comprimidos pulverizados correspondente a 0,1 g de dapsona com 10 ml de metanol e filtrar.

Solução (2): solução a 0,01% (p/V) de padrão em metanol.

Solução (3): diluir 1 ml da *solução (2)* em 5 ml de metanol e agitar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente. Nebulizar com solução a 0,5% (p/V) de nitrito de sódio em ácido clorídrico 0,1 *M*. Aguardar 5 minutos e nebulizar, em seguida, com solução aquosa a 0,1% (p/V) de cloridrato de *N*-1-naftiletilediamina. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)* e não mais que duas manchas secundárias são mais intensas que a obtida com a *solução (3)*.

DOSEAMENTO

A. Por *titulação por diazotação* (V.3.4.1-Método 1 ou 2). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para béquer quantidade do pó equivalente a 0,25 g de dapsona, adicionar 15 ml de ácido clorídrico 2 M, 15 ml de água e agitar magneticamente. Resfriar em banho de gelo e titular com nitrito de sódio 0,1 M SV, sob agitação constante, mantendo a temperatura abaixo de 15 °C. Cada ml de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 12,415 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de dapsona para balão volumétrico de 100 ml. Adicionar 40 ml de etanol e levar ao ultra-som por 10 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos e

completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar em papel de filtro adequado. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,0005% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 295 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

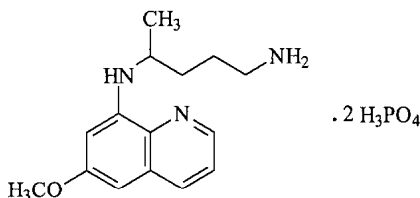
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA
Primaquini diphosphas



C₁₅H₂₁N₃O.2H₃PO₄

455,35

1041.02-9

Difosfato de N⁴-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₅H₂₁N₃.2H₃PO₄, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino alaranjado, inodoro ou quase inodoro.

Solubilidade. Solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol, éter etílico e clorofórmio.

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): funde a, aproximadamente, 200 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 ml de água, adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de clorofórmio de 20 ml cada. Lavar os extratos orgânicos com água, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar até a secura e dissolver o resíduo em 2 ml de clorofórmio. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da solução obtida apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta-visível (V.2.14-3), na faixa de 310 nm a 450 nm, de uma solução a 0,010% (p/V) em ácido clorídrico 0,01 M, exibe dois máximos, em 332 nm e em 415 nm. A absorvância em 332 nm é de 0,45 a 0,52 e em 415 nm é de 0,27 a 0,35. Diluir 5 ml da solução anterior para 50 ml com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 215 nm a 310 nm, exibe três máximos, em 225 nm, 265 nm e 282 nm. O valor da absorvância em 225 nm é de 0,495 a 0,515, em 265 nm é de 0,335 a 0,350 e em 282 nm é de 0,330 a 0,345.

C. Dissolver 50 mg da amostra em 5 ml de água. Adicionar 2 ml de hidróxido de sódio 2 M e agitar com duas porções de clorofórmio de 5 ml cada uma. A camada aquosa, acidificada com ácido nítrico, responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1-4).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (V.2.19): 2,5 a 3,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/V).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo líquido provido de detector a 261 nm, coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel (10 µm); fase móvel constituída de mistura filtrada e degaseificada de hexano-cloro-

fórmio-metanol-amônia concentrada (45:45:10:0,1); fluxo de 3 ml/minuto.

Solução (1): dissolver 50 mg de padrão em água e diluir a 5 ml. A 1 ml desta solução, adicionar 0,2 ml de amônia concentrada e misturar com 10 ml da fase móvel. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (2): dissolver 50 mg da amostra em água e diluir a 5 ml. A 1 ml desta solução, adicionar 0,2 ml de amônia concentrada e misturar com 10 ml da fase móvel. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (3): diluir 3 ml da *solução (2)* para 10 ml com a fase móvel.

Solução (4): diluir 1 ml da *solução (2)* para 10 ml com a fase móvel. Desta, diluir 1 ml para 50 ml com a fase móvel.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µl de cada solução e continuar a cromatografia até, no mínimo, o dobro do tempo de retenção da primaquina. No cromatograma obtido com a *solução (2)*, a soma das áreas de qualquer dos picos, exceto o do solvente, não é maior que a área do principal, obtido com a *solução (3)*. Não considerar o pico devido ao solvente e qualquer um cuja área for menor que aquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *solução (4)*. O teste não será válido a menos que, no cromatograma obtido com a *solução*

(1), antes do pico principal, apareça um, cuja área seja de aproximadamente 6% daquela apresentada pelo principal e a resolução entre ele for, no mínimo, igual a 2; no cromatograma obtido com a *solução (4)*, a razão entre o pico obtido e o principal não é menor que 5.

DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g de amostra e dissolver em 40 ml de ácido acético glacial, aquecendo moderadamente e proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5), utilizando ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada ml de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,768 mg de $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em frascos âmbar, hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pulverizar os comprimidos e transferir, aproximadamente, 60 mg de primaquina para funil de separação. Adicionar 10 ml de água, 2 ml de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 ml clorofórmio, agitando por 10 minutos. Filtrar através de filtro contendo sulfato de sódio anidro, evaporar até a secura e dissolver o resíduo em 2 ml de clorofórmio. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) da solução obtida apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina padrão.

B. Dissolver quantidade de comprimidos finamente pulverizados, contendo o equivalente a 25 mg de fosfato de primaquina, em 10 ml de água e filtrar. O filtrado, após neutralização com 2 ml de ácido nítrico 2 M, responde às reações do íon fosfato (V.3.1.1-4).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M; 900 ml
Aparelho: pás, 100 rpm
Tempo: 60 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com octadecilsilano quimicamente ligado a sílica porosa ou partículas de cerâmica (3 µm a 10 µm); fase móvel constituída de uma mistura filtrada e desgazeificada de metanol e solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio (60:40); fluxo de 2 ml/minuto.

Injetar separadamente 20 µl das soluções amostra e padrão de fosfato de primaquina, filtrada, de concentração conhecida, dissolvida no mesmo meio, e proceder à cromatografia. Registrar os cromatogramas, medir as áreas dos picos principais e calcular a quantidade dissolvida.

Tolerância: não menos que 75% da quantidade declarada de $C_{15}H_{21}N_3O_2H_3PO_4$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 4%.

DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar finamente, no mínimo, 20 comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 0,1500 g de primaquina em 20 ml de água, adicionar 5 ml de hidróxido de sódio 2 M e extrair com quatro porções de clorofórmio de 25 ml cada. Combinar os extratos, evaporar a volume de aproximadamente 10 ml e adicionar 40 ml de ácido acético glacial. Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não-aquoso* (V.3.4.5) com ácido perclórico 0,1 M e determinar o ponto final potenciométricamente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES**Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio**

Preparação – Adicionar aproximadamente 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio e 1 ml de ácido acético glacial a 400 ml de água e homogeneizar.

FUNCHO

Fructus foeniculi

Foeniculum vulgare Miller – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios secos de *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thelung e *Foeniculum vulgare* Miller ssp. *vulgare* var. *vulgare* contendo, no mínimo, 1,5% de óleo essencial.

NOMES POPULARES

Erva-doce-brasileira.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

Possui odor forte e agradável, semelhante ao do anetol, com sabor doce.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto inteiro é um diaquênio seco, oblongo, de forma quase cilíndrica, às vezes ovóide, geralmente de 3 mm a 12 mm de comprimento e 3 mm a 4 mm de largura, verde-pálido a castanho-acinzentado ou castanho-amarelado, com uma base arredondada e ápice estreitado, com um curto estilopódio bifurcado. Os 2 aquênios (mericarpós) unem-se tão fragilmente, que, na maior parte das vezes, se encontram separados e, quando aparecem ainda justapostos, podem-se ver as bases dos pedicelos prolongados pelos carpóforos filiformes bifendidos. Cada aquênio glabro apresenta 5 arestas carenadas muito proeminentes, das quais as 2 marginais são um pouco mais desenvolvidas do que as outras, alternando com 4 valéculas muito estreitas, as quais contêm canais secretores de óleo essencial, que em secção transversal mostram-se elípticos.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, cada aquênio mostra-se pentagonal, com quatro lados dorsais aproximadamente iguais e um pouco côncavos, e o quinto, também chamado de superfície comissural, muito mais comprido e mais ou menos ondeado. O epicarpo é constituído de uma camada de células poligonais, com cutícula lisa e estômatos anomocíticos ocasionais. O mesocarpo é formado por um parênquima de

células irregulares e apresenta, principalmente na vizinhança dos feixes vasculares das arestas, várias células características, isoladas ou em grupos, de paredes espessadas, lignificadas (células reticuladas) e com pontoações; no mesocarpo também localizam-se os canais secretores, 4 em nível das valéculas e 2 na face comissural, limitados por uma camada de células secretoras poligonais de parede castanho-amarelada; observam-se também os feixes vasculares em número de 6, correspondentes às cinco arestas e à face comissural, limitados principalmente por traqueídes e vasos anelados e espiralados, com numerosas fibras. O endocarpo é constituído por uma camada de células poligonais, castanhas, alongadas transversalmente, exceto sobre a região dos feixes, onde estão organizadas em grupos, as quais estendem-se em diferentes direções, mostrando, em corte paradérmico, um arranjo de células perpendiculares e/ou oblíquas entre si, arranjo este denominado de aparquetado (disposição em “parquet”). Aderida ao endocarpo, encontra-se a camada mais externa da testa, representada por células epidérmicas, um tanto alargadas; abaixo desta camada, na região da rafe, aparecem diversas camadas de células mais ou menos colapsadas, com paredes finas e de dimensões variáveis, com um pequeno feixe vascular anfigival, numa pequena saliência virada para a face comissural. Já a rafe, numa posição lateral, distingue-se da testa por apenas uma camada de células epidérmicas. O endosperma, constituído de células poligonais, contém grãos de aleurona e gotículas de óleo. Cada grão de aleurona geralmente contém 1 pequeno cristal em roseta de oxalato de cálcio e 1 a 2 globóides. O embrião localiza-se na região superior da semente.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta cor castanho-amarelada ou castanho-acinzentada, com fragmentos amarelos ou castanhos de canais secretores largos e fragmentos acastanhados do parênquima reticulado do mesocarpo; numerosos cordões de fibras, frequentemente acompanhados por vasos espiralados marrons; células do endocarpo freqüentemente aderidas aos fragmentos do mesocarpo ou da testa; numero-

Fragmentos do endosperma contendo grãos de aleurona; muitos cristais pequenos de oxalato de cálcio em roseta e alguns cordões de fibras do carpóforo. O pó não contém tricomas toectores ou seus fragmentos, os quais caracterizam o anis-doce.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm como fase estacionária, e tolueno, como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 a 15 µl da *solução amostra* e 2 a 3 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir.

Solução amostra: utilizar 0,5 g de frutos secos triturados e adicionar 10 ml de diclorometano. Agitar durante 15 minutos. Filtrar, concentrando o filtrado à secura, em banho-maria, a temperatura não superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 ml de tolueno.

Solução referência: dissolver 3 µl de anetol e 2 µl de fenchona em 1 ml de tolueno.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta manchas de fluorescência atenuada, na mesma altura que as obtidas com as soluções de referência de anetol (Rf aproximadamente 0,80) e fenchona (Rf aproximadamente 0,60). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico e colocar em estufa a 100 °C - 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração violácea e a mancha correspondente à fenchona, coloração amarela.

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria estranha (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 10%.

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

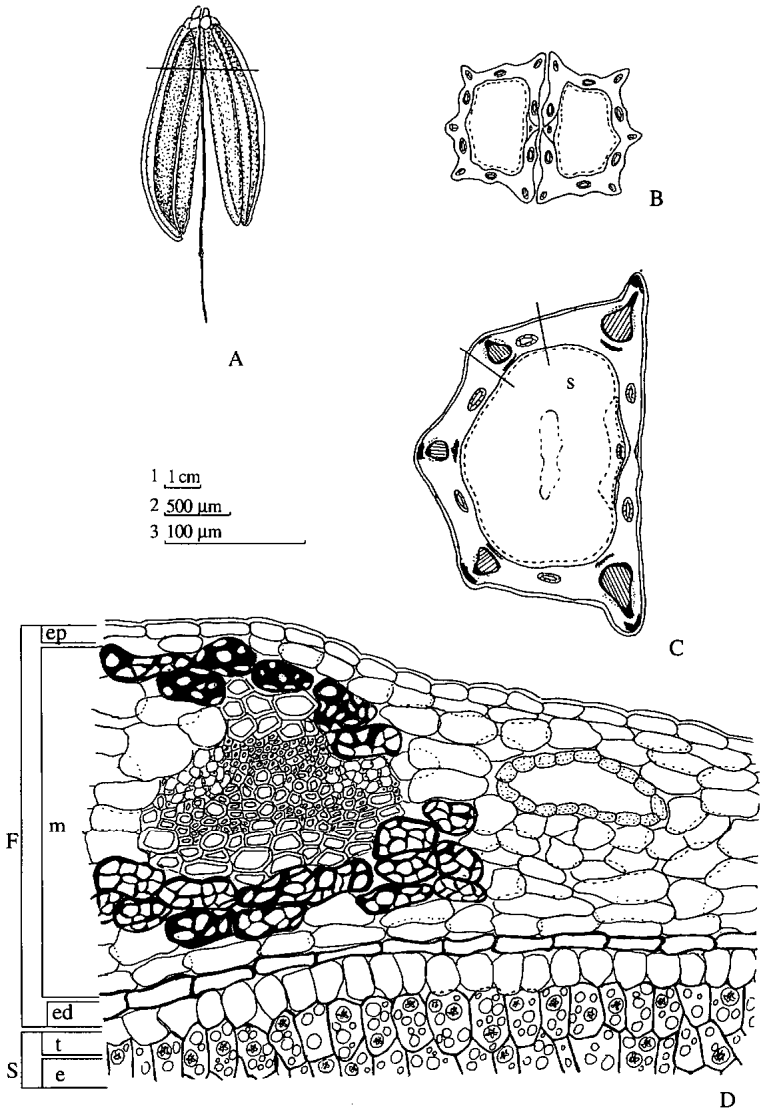
DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos essenciais* (V.4.2.6). Utilizar um balão de 250 ml contendo 100 ml de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de funcho a pó grosseiro e, imediatamente, proceder à determinação utilizando 20 g de material vegetal. Destilar durante 4 horas.

B. Determinar o teor de fenchona, anetol e estragol no óleo utilizando *Cromatografia a gás* (V.2.17.5), em aparelho equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com sílica fundida (polimetilsililizada contendo 5% de grupamentos fenila) com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama e como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kpa e velocidade linear de 1 ml por minuto. Como gases auxiliares à chama do detector, utilizar nitrogênio, ar sintético e hidrogênio na razão de 1:1:10, respectivamente. Programar a temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C. Diluir o óleo essencial na razão de 2:100 (V/V) em éter etílico. Injetar 1 µl desta solução no cromatógrafo, utilizando divisão de fluxo de 1:50. A fenchona apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1 076, o anetol 1 277 e o estragol 1 186. As concentrações relativas são obtidas pela técnica de normalização, por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0% na variedade doce e 60,0% na variedade amarga. A variedade amarga contém, no mínimo, 15,0% de fenchona. O teor de estragol não é superior a 5,0%.

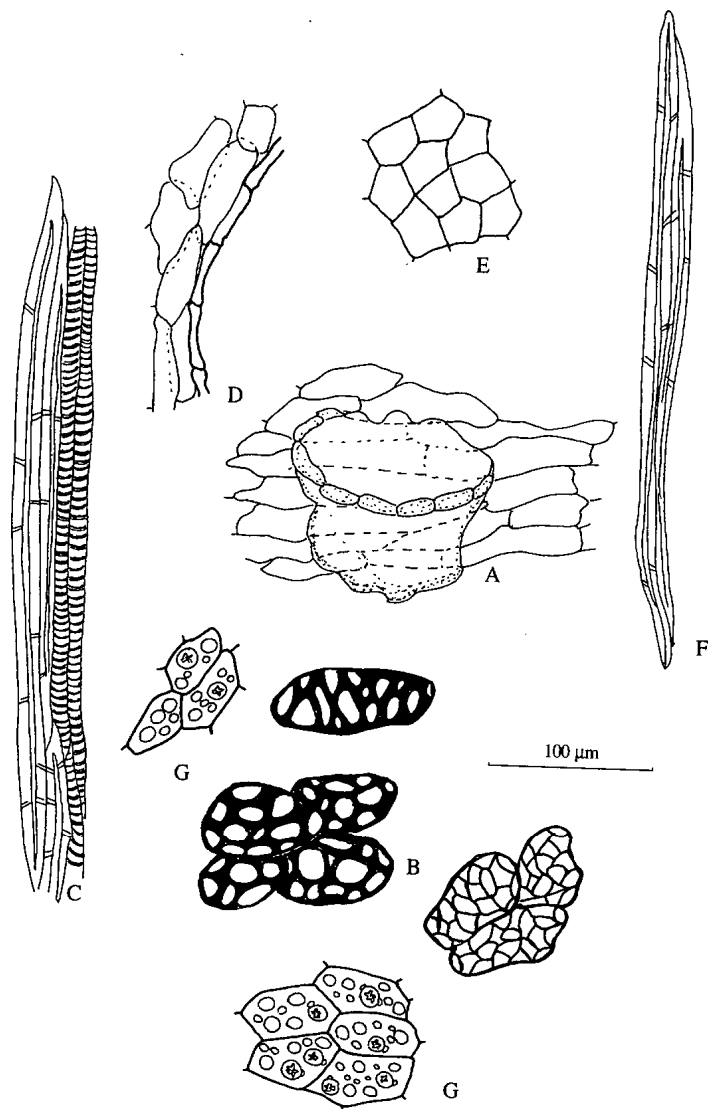
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro ou metal, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor por período não-superior a um ano.



FUNCHO — *Foeniculum vulgare* Miller

Figura 1: *Foeniculum vulgare* Miller — A. morfologia do fruto; B. esquema de secção transversal do fruto na porção indicada em A; C. esquema de secção transversal de um mericarpo; D. detalhe de secção transversal do mericarpo na porção indicada em C; F. fruto; S. semente; ep. epicarpo; m. mesocarpo; ed. endocarpo; t. tegumento; e. endosperma. Escalas e correspondências: 1 (A e B), 2 (D) e 3 (C).



FUNCHO — *Foeniculum vulgare* Miller

Figura 2: Fruto de *Foeniculum vulgare* Miller em pó — A. fragmento de mesocarpo com canal secretor de cor marrom; B. células reticuladas do mesocarpo; C. cordões de fibras acompanhados de vasos helicoidais; D. células do endocarpo acompanhadas de fragmentos de células do mesocarpo; E. porção do epicarpo; F. fibras do carpóforo; G. fragmentos do endosperma cujas células contêm gotas de óleo e grãos de aleurona com roseta de oxalato de cálcio.

GENCIANA

Rhizoma et radix gentianae

Gentiana lutea L. – GENTIANACEAE

A droga vegetal é constituída de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados. Contém, no mínimo, 33,0% de matéria extraível com água.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor forte e sabor amargo e persistente.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Rizomas e raízes apresentam-se em peças cilíndricas de até 20 cm de comprimento e 1 cm a 3 cm de diâmetro. Externamente, o súber é castanho-amarelado a cinza-amarelado; internamente, a droga é amarelada. Em regra, os rizomas têm diâmetro maior do que as raízes. O rizoma apresenta anéis circulares e é marcado por fileiras de pequenas cicatrizes. As raízes apresentam estrias longitudinais. Ambos incham consideravelmente em contato com umidade, tornando-se flexíveis.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As células do felema (súber), em secção transversal, possuem paredes delgadas, castanho-amareladas e estão dispostas em 4 a 6 camadas. A feloderme é composta por várias camadas, a externa de colênquima e a interna de parênquima tangencialmente alongado. No floema, destacam-se pequenos grupos de tubos crivados, além de células de parênquima. O xilema é predominantemente parenquimático e apresenta vasos dispersos, com paredes mostrando reforços anelados, helicoidais ou reticulados. Os vasos ocorrem isoladamente ou em pequenos grupos; o floema interxilemático (floema incluso) apresenta-se disperso em pequenos grupos. A medula do rizoma é parenquimática. Nas células do parênquima encontram-se gotas de óleo e cristais aciculares ou prismas delgados de oxalato de cálcio. O amido é quase completamente ausente. Em estrutura secundária, a anatomia da raiz é semelhante à do rizoma. A casca (incluindo o floema secundário) e o xilema secundário são separados por um nítido câmbio e apresentam uma estrutura porosa com poucos raios.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó apresenta cor amarelada a amarelo-castanho e atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Ao exame microscópico, são encontrados os mesmos elementos descritos acima, dissociados. São raramente visíveis vasos lignificados reticulados, espiralados ou escalariformes. Fibras e esclereídes estão ausentes.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e mistura de acetona-diclorometano-água (70:30:2), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 15 µl a 20 µl da *solução amostra* e 5 µl a 10 µl da *solução de referência*, preparadas como descrito a seguir:

Solução amostra: adicionar 20 ml de metanol a 2,0 g da droga pulverizada, agitar durante 20 minutos. Filtrar, concentrando o filtrado à secura em banho-maria, em temperatura não superior a 50 °C. Dissolver o resíduo em metanol suficiente para obter 5 ml de uma solução que pode conter sedimento.

Solução referência: solução de amarogentina em metanol a 0,5%.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 15 minutos. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de amarogentina (Rf aproximadamente 0,40). Nebulizar a placa com uma solução de vanilina etanólica a 1% (p/V) e colocar em estufa a 100 °C - 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente à amarogentina apresenta coloração azulada. Observam-se manchas castanhas na parte inferior e manchas azul-violáceas na parte superior do cromatograma obtido com a *solução amostra*.

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria estranha (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 5%.

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

ÍNDICE DE AMARGOR (V.4.2.10).

Pesar 1,0 g da droga pulverizada e adicionar 1 000 ml de água fervente e deixar em banho-maria durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Deixar esfriar e diluir até 1 000 ml com água. Agitar vigorosamente e filtrar, descartando os primeiros 20 ml de filtrado. Não é inferior a 10 000.

MATÉRIA EXTRAÍVEL COM ÁGUA

A 0,5 g da droga pulverizada, adicionar 200 ml de água fervente. Extrair sob agitação durante 10 minutos. Deixar esfriar e completar até 200 ml com água. Filtrar. Evaporar 20 ml do filtrado em banho-maria. Dessecar o resíduo em estufa a 100 °C - 105 °C, até peso constante. O peso do resíduo não é inferior a 33,0%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro ou metal, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor.

GLICEROL
Glycerolum

C₃H₈O₃

92,09

0624.01-2

1,2,3-Propanotriol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C₃H₈O₃.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Líquido xaroposo, incolor, límpido, inodoro, ou de leve odor característico, seguido de sensação de calor; higroscópico.

Solubilidade. Miscível com água e com etanol, insolúvel em éter, em clorofórmio e em óleos fixos e voláteis.

Constantes físico-químicas

Densidade relativa (V.2.5): 1,25 a 1,26.

IDENTIFICAÇÃO

Aquecer algumas gotas da amostra com 0,5 g de bissulfato de potássio. Desprendem-se vapores irritantes de acroleína.

ENSAIOS DE PUREZA

Cor. A cor da amostra, vista num tubo de Nessler de 50 ml, não é mais escura do que a de um padrão feito pela diluição de 0,4 ml de solução de cloreto férrico (contendo 45 mg/ml, de cloreto férrico hexaidratado) com água até 50 ml, num tubo de mesmo diâmetro.

Arsênio (V.3.2.5-Método visual). No máximo 0,00015% (1,5 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3-Método I). Misturar 4 g da amostra com 2 ml de ácido clorídrico 0,1 M e diluir

com água para 25 ml. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

Cloretos. A 10 ml de solução a 10% (p/V) da amostra em água adicionar 0,25 ml de ácido nítrico 12,6% (p/V) e 0,5 ml de nitrato de prata 0,1 M. Agitar. Não aparece turvação.

Compostos clorados. Aquecer sob refluxo, suavemente, durante 3 horas, 5 g de amostra com 15 ml de morfolina, em balão de fundo redondo de boca esmerilhada adaptado a condensador. Lavar o condensador com 10 ml de água, recolhendo a água de lavagem no próprio balão. Agitar e transferir para tubo de Nessler. Acidificar o meio com ácido nítrico 12,6% (p/V), adicionar 0,5 ml de solução de nitrato de prata 0,5 M, diluir até 50 ml com água e agitar. A turvação produzida não é mais intensa que aquela desenvolvida em tubo de Nessler, adicionando-se 15 ml de morfolina, 10 ml de água, 0,2 ml de ácido clorídrico 0,02 M e prosseguindo como descrito acima, a partir de "Acidificar o meio...". No máximo 0,003% (30 ppm).

Sulfato. A 10 ml de solução a 10% (p/V) da amostra em água, adicionar 3 gotas de ácido clorídrico 10% (p/V) e 5 gotas de cloreto de bário 10% (p/V). Não aparece turvação.

Acroleína, glicose e compostos amoniacais. A mistura de 5 ml de amostra e 5 ml de uma solução de hidróxido de potássio a 10% (p/V) não amarelece quando aquecida a 60 °C por 5 minutos, nem desprende vapores de amônia.

Outras substâncias redutoras. Misturar 5 ml de amostra com 5 ml de hidróxido de amônio 10% (p/V) e

aquecer a 60°C por 5 minutos. Adicionar, rapidamente, 0,5 ml de solução de nitrato de prata 0,1 M, mantendo a ponta da pipeta acima do tubo, fazendo o reativo cair diretamente sobre a solução sem tocar as paredes do tubo. Agitar e manter em local escuro por 5 minutos. Não ocorre escurecimento da solução.

Ácidos graxos e ésteres. Misturar 50 g da amostra com 100 ml de água quente, recentemente fervida. Adicionar 1 ml de solução de fenolftaleína SI e neutralizar, se a solução estiver alcalina, com ácido sulfúrico 0,1 M. Adicionar 15 ml de solução de hidróxido de sódio 0,2 M, aquecer sob refluxo por 5 minutos, esfriar e titular com solução de ácido sulfúrico 0,1 M. Repetir a operação omitindo a amostra e usando 140 ml de água recentemente fervida. A diferença entre as titulações não é maior que 1,6 ml.

Sacarose. A 4 ml da amostra, adicionar 6 ml de ácido sulfúrico 0,5 M, aquecer por 1 minuto, esfriar e neutralizar com solução de hidróxido de sódio 8% (p/V) utilizando papel de tornassol. Adicionar 5 ml de solução de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer à ebulição por 1 minuto. Não ocorre formação de precipitado vermelho-alaranjado.

Cinzas sulfatadas. (V.2.10). No máximo 0,05%.

DOSEAMENTO

Misturar completamente 0,1 g com 45 ml de água, adicionar 25 ml de solução a 2,14% (p/V) de periodato de sódio e deixar em repouso por 15 minutos, em local protegido da luz. Adicionar 5 ml de solução a 50% (p/V) de etilenoglicol e deixar em repouso protegido da luz, por 20 minutos. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando 0,5 ml de fenolftaleína SI. Repetir o procedimento sem a substância em análise. A diferença entre as duas titulações representa a quantidade de hidróxido de sódio 0,1 M necessária. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 M equivale a 9,210 mg de $C_3H_8O_3$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CATEGORIA

Umectante, solvente.

XII.2. REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Tartarato cúprico alcalino SR (solução de Fehling)

Preparação – misturar volumes iguais das soluções A e B, preparadas como segue.

Solução A: dissolver 34,66 g de pequenos cristais de sulfato cúprico, cuidadosamente selecionados, sem traços de eflorescência ou umidade aderente, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e herméticos.

Solução B: dissolver 173 g de tartarato de sódio e potássio cristalizado e 50 g de hidróxido de sódio, em água para 500 ml. Acondicionar em recipientes pequenos e resistentes a álcalis.

HIDRASTE

Radix hydrastidis

Hydrastis canadensis L. – RANUNCULACEAE

A droga vegetal consiste de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados, contendo, no mínimo, 2,5% de hidrastina.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga tem odor fraco e sabor fortemente amargo.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O rizoma cresce horizontal ou obliquamente e sustenta numerosas e pequenas ramificações, além das raízes adventícias. O rizoma é cilíndrico, tortuoso, muitas vezes dilatado, enrugado longitudinalmente, com 1 cm a 6 cm de comprimento e 0,2 cm a 1,0 cm de diâmetro; externamente é castanho-amarelado ou castanho-acinzentado e internamente amarelo-claro no centro a amarelo-esverdeado próximo à margem. Externamente é marcado por numerosas cicatrizes, mais ou menos circulares, provenientes da queda dos caules, e outras menores, da queda dos brotos e raízes. As raízes, originadas nas superfícies ventral e lateral, são numerosas, filiformes, com 0,1 cm de diâmetro e 3,5 cm de comprimento, curvadas, retorcidas, frágeis, facilmente separáveis e destacáveis, de coloração semelhante à do rizoma.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O rizoma mostra, da periferia para o centro, os seguintes tecidos: fragmentos de súber castanho-amarelados, compostos de células poligonais em vista frontal, com paredes finas e lignificadas; fragmentos, em secção transversal, freqüentemente com massa irregular de material castanho granular, que na sua parte externa pode obscurecer as células do súber. Parênquima cortical com cerca de 25 camadas de células, de paredes finas, poligonais a arredondadas, em secção transversal e alongadas em secção longitudinal, contendo grãos de amido e massas amareladas. Os grãos de amido são, na maioria, simples, podendo também apresentar 2, 3 ou 4 componentes. As células da região externa deste parênquima têm paredes espessadas com aparência das de um colênquima. A seguir, observa-se um círculo de 12 a 20 feixes vasculares colaterais, separados por largas fileiras de

células parenquimáticas de coloração alaranjado-amarelada a amarelo-esverdeada. O xilema é constituído de elementos de vaso pequenos, dos tipos helicoidal, pontoado e reticulado (mais raro), com placa de perfuração em paredes terminais oblíquas. A parte central é ocupada por um amplo parênquima medular. O corte transversal da raiz mostra uma epiderme formada por uma única camada de células, castanho-amareladas, com paredes externas suberificadas. Essas em vista frontal são mais alongadas e irregulares do que aquelas do rizoma, algumas dão origem a tricomas. O parênquima cortical, de células de paredes espessadas, contém amido. A endoderme possui células de paredes ligeiramente lignificadas; nas raízes jovens, em secção tangencial, as células mostram-se alongadas, de paredes finas e marcadamente sinuosas. O sistema vascular apresenta de 2 a 6 arestas do xilema, alternadas com o floema. A medula consiste de uma pequena área central de células parenquimáticas, pouco evidentes.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó dos rizomas e raízes contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta cor amarelada a amarelo-esverdeada, com abundantes grãos de amido esféricos, isolados ou reunidos em grupos de dois, três ou quatro componentes; fragmentos de parênquima contendo grãos de amido; poucos fragmentos do súber castanho-amarelado, composto de células poligonais em vista frontal, e, em vista transversal, mostrando massas irregulares de substância granular castanho escuro sobre o lado externo do súber; nos fragmentos de tecido vascular, vasos com pontoações areoladas, alguns com espessamento helicoidal, infreqüentes fibras do xilema, de 200 a 300 µm de comprimento, de paredes delgadas e poros simples; fragmentos ocasionais da endoderme; numerosas massas esféricas a ovóides, de substância granular castanho-alaranjada, dispersas por todo o pó. O pó não contém cristais de oxalato de cálcio nem células esclerificadas (esclereídes).

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromat-

toplaca de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e *n*-propanol-ácido fórmico-água (90:1:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda 15 µl a 20 µl da *solução amostra* e 3 µl a 5 µl da *solução referência*, preparadas como descrito a seguir.

Solução amostra: extrair 0,5 g da droga pulverizada com 15 ml de etanol a 60% sob agitação contínua. Filtrar. Repetir a operação duas vezes e reunir os extratos. Concentrar sob vácuo até volume de cerca de 5 ml. Ajustar o resíduo a 10 ml.

Solução referência: solução recentemente preparada de cloridrato de hidrastina e cloridrato de berberina a 0,1% (p/V) em etanol a 60%.

Desenvolver o cromatograma em percurso de cerca de 10 cm. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência amarela na mesma altura que a obtida com a *solução referência* de berberina (Rf aproximadamente 0,30) e uma segunda mancha, próxima à origem, apresentando fluorescência branco-azulada, característica da hidrastina. Uma terceira mancha de fluorescência azul pode ser observada em Rf próximo a 0,90.

B. Adicionar 5 ml de diclorometano a 1 g da droga pulverizada e deixar em maceração durante 1 hora, com agitação ocasional. Filtrar. Evaporar o filtrado. Adicionar ao resíduo 1 ml de ácido sulfúrico e um cristal de molibdato de amônio, que se cora de azul intenso, caracterizando a presença de hidrastina.

ENSAIOS DE PUREZA

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 8%.

DOSEAMENTO

Pesar exatamente 1,0 g da droga seca e pulverizada (250 µm) e colocar em uma cápsula de porcelana. Juntar aproximadamente 18 g de areia, homogeneizando a mistura por agitação. Juntar 3 ml de hidróxido de amônio 25% (p/V) de modo a umedecer a totalidade do pó. Deixar em repouso durante 1 hora e, a seguir, introduzir quantitativamente o conteúdo da cápsula em um aparelho extrator de Soxhlet de 125 ml equipado com um balão de 250 ml. Verter no balão a mistura de 170 ml de éter de petróleo e 30 ml de éter etílico e extrair durante 6 horas. Evaporar o solvente sob vácuo até a secura. Adicionar 100 ml de ácido clorídrico a 5% (p/V) e transferir a solução obtida para balão volumétrico de 200 ml. Lavar o balão do Soxhlet com três alíquotas de 20 ml de ácido clorídrico a 5% (p/V). Transferir as soluções de lavagem para o balão volumétrico e completar o volume com ácido clorídrico a 5% (p/V). Homogeneizar a mistura por agitação. Transferir uma alíquota de 20 ml para um balão volumétrico de 100 ml. Completar o volume com ácido clorídrico a 5% (p/V). Homogeneizar e filtrar sobre papel. Medir a absorvância a 295 nm e 313 nm utilizando a solução de ácido clorídrico para zerar o aparelho. Calcular a diferença entre as leituras obtidas nos dois comprimentos de onda. Calcular o teor em hidrastina (expresso em cloridrato) sabendo-se que, para uma solução de cloridrato de hidrastina a 1% (p/V), a diferença das absorvâncias medidas a 295 nm e a 313 nm é igual a $41 \pm 1,5$. Sendo ρ a quantidade de cloridrato de hidrastina contida em 100 ml da solução a dosar, a porcentagem de hidrastina (base) na droga dessecada é dada pela fórmula: $\rho \times 10 \times 0,913 \times 100$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem-fechado, ao abrigo da luz e calor.

MALVA

Folium malvae

Malva sylvestris L. – MALVACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas, contendo de 6,0% a 8,0% de mucilagem.

NOMES POPULARES

Malva-selvagem, malva-maior, malva-branca, malva-grande, malva-das-boticas, malva-de-casa, malva-verde, malva-oficial, malva-vulgar, malva-silvestre.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor fraco característico. Flores, quando presentes, mesmo depois de secas, apresentam coloração azul-violeta.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas são simples, membranáceas, pubescentes em ambas as faces, aveludadas, verdes mesmo quando secas, longamente pecioladas, orbiculares a reniformes, palminérveas, lobadas, com 3-5-7-9 lóbulos pouco profundos, de ápice arredondado ou agudo, de base truncada a subcordiforme, margem dentado-crenada, medindo 7 cm a 15 cm de diâmetro. A venação é actinódroma. As nervuras são salientes e as de 1ª ordem são, longitudinalmente, retilíneas, as de 2ª ordem apresentam ângulo de divergência agudo e as de 3ª ordem são reticuladas. A última venação, marginal, é incompleta, com vênulas simples e curvadas. As aréolas apresentam desenvolvimento completo, são de forma polygonal e de grande tamanho.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A lâmina, em secção transversal, apresenta epiderme uniestratificada e é anfiestomática. A face adaxial da epiderme é constituída por células retangulares, achatadas tangencialmente, com cutícula fina e estômatos no mesmo nível das demais células. A face abaxial apresenta células quadrangulares, com cutícula fina e estômatos projetados em relação às demais células epidérmicas. Em ambas as faces se diferenciam grandes células mucilaginosas, mais abundantes na face abaxial. A estrutura do mesofilo

é dorsiventral, com 1 ou 2 camadas de parênquima paliçádico e 3 ou 4 camadas de parênquima esponjoso. Drusas de oxalato de cálcio e células mucilaginosas ocorrem nos parênquimas. Na nervura mediana, o colênquima é do tipo angular e, na face abaxial, é constituído por 4 camadas de células. O sistema vascular é colateral, em arco aberto. Em vista frontal, ambas as faces da epiderme apresentam células polygonais de paredes marcadamente sinuosas, células mucilaginosas, estômatos anomocíticos e tricomas. Estes podem ser de três tipos: simples, unicelulares, isolados, de extremidade curva, com paredes fortemente espessadas; simples, agrupados em fascículos de 2 a 6 células, parecendo estrelados; glandulares com pedicelo de 1 ou 2 células e cabeça secretora pluricelular. O pecíolo, em secção transversal, apresenta contorno plano-convexo, suborbicular, com epiderme formada por células quadrangulares, e cutícula grossa; os estômatos e os tricomas são iguais aos descritos para a lâmina, porém em menor quantidade. Subepidermicamente, ocorrem 4 camadas de clorênquima, com células mucilaginosas e abaixo, 3 ou 4 camadas de colênquima angular. No parênquima esponjoso, encontram-se distribuídos 6 feixes vasculares colaterais abertos.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: a cor esverdeada, tricomas simples, fasciculados parecendo estrelados e glandulares; células epidérmicas com paredes anticliniais onduladas e estômatos anomocíticos; drusas de oxalato de cálcio e células mucilaginosas.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como fase estacionária. Preparar uma mistura de *n*-butanol-ácido acético glacial-água (40:10:20), deixar em repouso e utilizar a parte superior, como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 20 µl a 25 µl da *solução amostra* e 3 µl a 5 µl da *solução de referência*, preparadas como segue.

Solução amostra: agitar 1 g de droga pulverizada com 6 ml de mistura de metanol-ácido clorídrico a 25% (p/V) (9:1) durante 15 minutos e filtrar.

Solução referência: dissolver 1 mg de malvidina monoglicosídeo em 1 ml de metanol.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm. Deixar secar ao ar por 5 minutos. Observar à luz ambiente, sem necessidade de tratamento químico. O cromatograma apresenta mancha na mesma altura que a obtida com a *solução de referência* de malvidina (R_f aproximadamente 0,40) e outras duas manchas secundárias com R_f aproximado de 0,45 e 0,70.

B. Adicionar 1 gota de nanquim SR sobre corte transversal de folhas secas. A mucilagem aparece como fragmentos esfericamente dilatados, transparentes sob um fundo preto. Alternativamente, adicionar 1 gota de tionina SR sobre a amostra seca, deixar descansar durante 15 minutos e lavar com etanol 20%. A mucilagem torna-se violeta-avermelhada. Celulose e paredes das células lignificadas coram-se de azul-violáceo.

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria estranha (V.4.2.2). Não mais que 5% de talos e outras partes da planta, nem mais que 3% de outros materiais estranhos. As folhas de malva não apresentam mais de uma trama castanha de teleutósporos de *Puccinia malvacearum* Montagne por cm^2 .

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 16%.

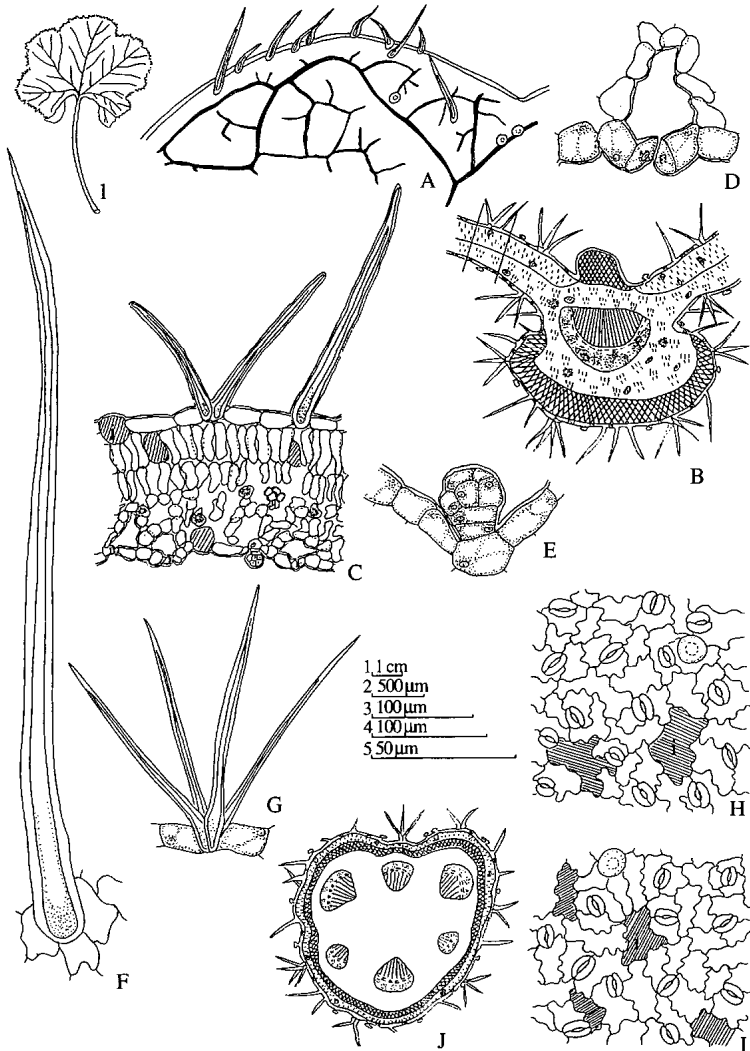
Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 16%.

TEOR DE MUCILAGEM

Para a determinação do teor de mucilagem, proceder conforme descrito em *Determinação do índice de intumescência* (V.4.2.12), utilizando 1 g da droga amassada, umedecida com 1 ml de etanol. Essa mucilagem é constituída por ácido D-galacturônico e D-galactose.

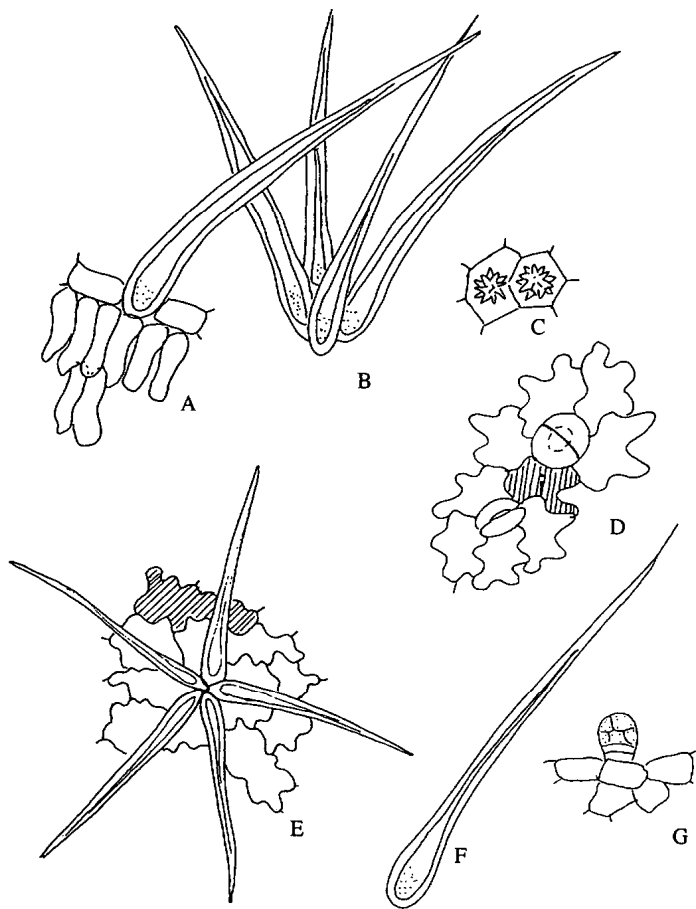
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz, calor e umidade. Devido à grande concentração de mucilagem, as folhas podem absorver água após secas.



MALVA — *Malva sylvestris* L.

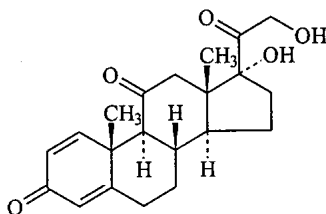
Figura 1: *Malva sylvestris* L. — 1. aspecto da folha; A. arquitetura foliar com bordo, venação marginal incompleta, aréolas perfeitas e poligonais; B. esquema de secção transversal na folha ao nível da nervura mediana; C. secção transversal no limbo na porção indicada em B; D. detalhe da epiderme abaxial em secção transversal com estômato; E. tricoma glandular com uma célula basal volumosa, 1-2 células de pedicelo e cabeça multicelular; F. tricoma simples, unicelular, curvo; G. tricomas agrupados em fascículos, parecendo estrelados; H. epiderme abaxial; I. epiderme abaxial; J. esquema de secção transversal do pecíolo; i. células mucilaginosas. Escalas e correspondências: 1 (1), 2 (J), 3 (C, F-I); 4 (A e B) e 5 (D e E).

1 500 μm 2 100 μm 

MALVA — *Malva sylvestris* L.

Figura 2: Folha de *Malva sylvestris* L. em pó — A. fragmento de parênquima paliádico com tricomas simples, curvo; B. tricomas agrupados em um fascículo; C. drusas de oxalato de cálcio; D. epiderme adaxial com tricoma glandular e célula mucilagínosa; E. epiderme abaxial com tricomas agrupados em fascículo e célula mucilagínosa; F. tricoma simples, curvo; G. porção de epiderme com tricoma glandular. Escalas e correspondências: 1 (A, B, C, D, F, G) e 2 (E).

PREDNISONA
Prednisonum



$C_{21}H_{26}O_5$

358,43

1036.01-7

17,21-Diidroxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 104,0% de $C_{21}H_{26}O_5$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó cristalino branco, inodoro.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, levemente solúvel em etanol, clorofórmio, dioxano e metanol.

Constantes físico-químicas

Ponto de fusão (V.2.2): funde a 230 °C, com decomposição.

Poder rotatório específico (V.2.8): +167° a +175°, determinado em solução a 1% (p/V) em dioxano.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de amostra dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona padrão, preparado de maneira idêntica.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em etanol, exibe máximo em torno de 239 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de prednisona padrão. A absorvância é de 0,405 a 0,435.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Examinar o cromatograma sob luz ultravioleta (245 nm). Em seguida, nebulizar a placa com ácido sulfúrico a 20% (V/V) em etanol e aquecer a 120 °C por 10 minutos. Deixar esfriar. Examinar a placa sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha obtida no cromatograma com a *solução (2)* apresenta fluorescência que corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (5)*.

D. Dissolver cerca de 6 mg da amostra em 2 ml de ácido sulfúrico e deixar em repouso por 5 minutos. A solução adquire coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 ml de água. A cor varia gradativamente de amarelo para verde-azulado.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de diclorometano-éter-metanol-água

(77:15:8:1,2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em mistura de clorofórmio-metanol (9:1).

Solução (1): solução a 1% (p/V) da amostra.

Solução (2): solução a 0,1% (p/V) da amostra.

Solução (3): solução a 0,02% (p/V) da amostra.

Solução (4): solução a 0,01% (p/V) da amostra.

Solução (5): solução a 0,1% (p/V) do padrão.

Solução (6): mistura contendo amostra a 0,1% (p/V), prednisolona padrão a 0,1% (p/V) e valcrato de betametasona padrão a 0,1% (p/V).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida com a *solução (3)* e não mais que uma mancha pode ser mais intensa que a obtida com a *solução (4)*. Para que o ensaio seja válido, as manchas obtidas com a *solução (6)* devem se apresentar nitidamente separadas.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, em 1 g de amostra. No máximo 1%.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). Determinar em 0,1 g de amostra. Desprezível.

DOSEAMENTO

A. Por espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Dissolver 50 mg da amostra em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol, até

concentração de 0,002% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Transferir 10 ml de cada solução para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 2 ml de solução de azul de tetrazólio 0,5% (p/V) em metanol e, em seguida, 2 ml de hidróxido de tetrametilamônio 10% (V/V) em metanol. Homogeneizar e deixar em repouso por uma hora. Completar o volume com etanol e homogeneizar. Realizar preparação do branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição das soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 525 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{21}H_{26}O_3$ na amostra a partir das leituras obtidas.

B. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Dissolver 50 mg da amostra em etanol e completar o volume para 50 ml com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{21}H_{26}O_3$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420\text{ nm}$, em 239 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatório esteróide.

PREDNISONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{21}H_{26}O_5$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 20 mg de prednisona com cerca de 100 ml de clorofórmio. Filtrar, evaporar até seca. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 3 horas. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), do resíduo disperso em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona padrão.

B. A cerca de 6 mg do resíduo obtido em A, adicionar 2 ml de ácido sulfúrico e deixar em repouso por 5 minutos. A solução adquire coloração alaranjada. Verter a solução gota a gota e sob agitação, em 10 ml de água. A cor muda para amarelo e, gradualmente, para verde-azulado.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: água destilada. Utilizar 500 ml de meio para comprimidos contendo 10 mg ou menos de prednisona e 900 ml para comprimidos contendo mais de 10 mg.

Aparelhagem: pás, 50 rpm

Tempo: 30 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e determinar as absorvân-

cias das soluções em 242 nm (V.2.14-3). Calcular a quantidade de $C_{21}H_{26}O_5$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com aquela da solução padrão de prednisona em água, na concentração de 0,001% (p/V), preparada com adição prévia de etanol para garantir a solubilização. O teor de etanol na solução padrão não pode exceder 5% (V/V).

Tolerância: não menos que 80% da quantidade declarada de $C_{21}H_{26}O_5$ se dissolvem em 30 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 6,0%.

DOSEAMENTO

A. Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 5 mg de prednisona, para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30 ml de etanol. Deixar em agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Pipetar 5 ml do filtrado, transferir para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com etanol. Preparar solução a 0,002% (p/V) de padrão no mesmo solvente. Prosseguir como descrito no método A de *Doseamento* na monografia de *Prednisona*, a partir de "Transferir 10 ml de cada solução...". Calcular o conteúdo de $C_{21}H_{26}O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

B. Por *espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, quantitativamente, quantidade do pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30 ml de etanol. Deixar em agitação mecânica por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5 ml do filtrado para 50 ml com etanol. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de $C_{21}H_{26}O_5$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$, em 239 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

QUINA-VERMELHA

Cinchonae cortex

Cinchona pubescens Vahl – RUBIACEAE

A droga é constituída pelas cascas de ramos, contendo, no mínimo, 6,5% de alcalóides totais.

SINONÍMIA CIENTÍFICA

Cinchona succirubra Pavón.

NOMES POPULARES

Quina, quina-rubra, quinquina.

CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

A droga apresenta odor fraco e sabor amargo e adstringente.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga é comercializada em peças enroladas ou curvas, de até 30 cm (raro 50 cm) de comprimento e 2 mm a 6 mm de espessura, ou em fragmentos menores. A superfície externa é escura, cinza a castanho-acinzentada, freqüentemente acompanhada de líquens, geralmente áspera ao tato, marcada por fendas transversais, sulcada longitudinalmente ou enrugada e fendida; a face interna é avermelhada a castanho-alaranjada, estriada longitudinalmente; a fratura é curta na parte externa e fibrosa na parte interna.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A periderme do caule, em seção transversal, evidencia o felema (súber), o felogênio e a feloderme. O felema apresenta várias camadas de células ordenadas em fileiras radiais, de paredes delgadas impregnadas de suberina, com conteúdo pardo-avermelhado; vistas frontalmente, essas células mostram-se poligonais. Abaixo, situa-se o felogênio e, a seguir, a feloderme, de várias camadas celulares de paredes escuras. O parênquima cortical é formado por células alongadas tangencialmente, de paredes delgadas, e conteúdo amorfo castanho-avermelhado e grãos de amido de 3 µm a 10 µm, mais raramente até

15 µm de diâmetro. Os grãos de amido geralmente são simples, podendo ocasionalmente ser constituídos por 2 ou 3 componentes. No parênquima cortical existem idioblastos contendo microcristais de oxalato de cálcio e células secretoras de mucilagem, ovais e com diâmetro de 100 µm a 350 µm. Os constituintes do floema são tubos crivados estreitos com placas crivadas transversais, parênquima axial semelhante ao da região cortical, fibras e parênquima radial. As fibras, abundantes e de cor amarelada, ocorrem isoladamente ou, ocasionalmente, em grupos de 2 ou 3; em seção longitudinal, são fusiformes, possuem paredes espessadas, lignificadas, com pontoações infundibuliformes, e medem de 40 µm a 70 µm de diâmetro e 600 µm de comprimento médio. O parênquima radial dispõe-se em fileiras de 2 a 3 células de largura, freqüentemente associadas às fibras e com paredes moderadamente espessadas. Esclerefides são muito raros.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó contém fragmentos das estruturas descritas anteriormente e apresenta-se fino, de cor castanho-avermelhada, com fragmentos de súber pardo-avermelhado; fragmentos de parênquima cortical contendo grãos de amido e microcristais de oxalato de cálcio; fragmentos de fibras floemáticas, de paredes espessadas, lignificadas, com pontoações infundibuliformes; fragmentos de parênquima floemático e de raios parenquimáticos, associados às fibras, contendo grãos de amido ou microcristais de oxalato de cálcio.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de clorofórmio-dietilamina (90:10), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 15 a 20 µl da solução amostra e 3 a 5 µl da solução referência, preparadas como descrito a seguir.

Solução amostra: adicionar 0,1 ml de hidróxido de amônio a 25% (p/V) e 5 ml de diclorometano a

0,1 g da droga pulverizada. Deixar em repouso durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar e evaporar o filtrado até secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 1 ml de etanol absoluto.

Solução referência: dissolver 17,5 mg de quinina, 0,5 mg de quinidina, 10 mg de cinchonina e 10 mg de cinchonidina em 5 ml de etanol absoluto.

Desenvolver o cromatograma em percurso de aproximadamente 10 cm em cuba cromatográfica saturada. Remover a placa e deixar secar em estufa a 100 °C a 105 °C por aproximadamente 10 minutos. Deixar a placa esfriar e nebulizar com solução etanólica de ácido sulfúrico a 50% (p/V). Observar-se, sob luz ultravioleta (365 nm), manchas fluorescentes azuladas na mesma altura que as obtidas com a *solução referência* correspondente à quinina (Rf aproximadamente 0,15), cinchonidina (Rf aproximadamente 0,25), quinidina (Rf aproximadamente 0,30), e cinchonina (Rf aproximadamente 0,45).

B. Colocar cerca de 0,5 g da droga pulverizada em tubo de ensaio seco e aquecer cuidadosamente em chama direta. Ocorre desprendimento de vapores vermelho-púrpura, os quais se condensam em forma de gotas da mesma cor, nas paredes superiores do tubo. Deixar esfriar o destilado e dissolver as gotas em 10 ml de etanol a 70%. A solução resultante apresenta fluorescência azul, quando examinada sob luz ultravioleta (365 nm).

C. Agitar 0,1 g da droga pulverizada com 2,5 ml de ácido sulfúrico a 20% (p/V) e 2,5 ml de água durante 1 minuto. Filtrar. Diluir o filtrado em 10 ml de água. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A solução apresenta fluorescência azul, que desaparece com a adição de ácido clorídrico.

ENSAIOS DE PUREZA

Matéria estranha (V.4.2.2). No máximo 2%.

Determinação de água (V.4.2.3). No máximo 10%.

Cinzas totais (V.4.2.4). No máximo 5%.

DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da droga pulverizada (250 µm), transferir para erlenmeyer de 250 ml e

adicionar 10 ml de água e 7 ml de ácido clorídrico 2 M. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos. Deixar esfriar e adicionar 25 ml de diclorometano, 50 ml de éter etílico e 5 ml de hidróxido de sódio a 20% (p/V). Agitar a mistura durante 30 minutos. Adicionar 3 g de goma adraganta em pó e agitar até a solução se tornar clara. Filtrar através de papel filtro e lavar o erlenmeyer e o papel filtro com cinco alíquotas de 20 ml de mistura de diclorometano-éter etílico (1:2). Reunir os filtrados das lavagens, evaporar até a secura e dissolver o resíduo em 10 ml de etanol absoluto. Evaporar 5,0 ml da solução até a secura. Dissolver o resíduo em ácido clorídrico 0,1 M, transferir para balão volumétrico e completar o volume a 1 000 ml com o mesmo solvente. Preparar duas soluções de referência dissolvendo, separadamente, 30 mg de quinina e 30 mg cinchonina em ácido clorídrico 0,1 M. Diluir cada solução a 1 000 ml com o mesmo solvente. Medir a absorvância das três soluções em 316 nm e 348 nm. Calcular o teor, em mg, de alcalóides do grupo quinina (x) e de alcalóides do grupo cinchonina (y) em 0,5 g, mediante as expressões:

$$y = \frac{[A_{316} \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}]}{[A_{316}(q) \times A_{348}(c)] - [A_{316}(c) \times A_{348}(q)]} \times m \times 1000$$

$$x = \frac{[A_{316} \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}]}{[A_{316}(c) \times A_{348}(q)] - [A_{316}(q) \times A_{348}(c)]} \times m \times 1000$$

Em que

m = peso da amostra, em g;

x = percentagem de alcalóides tipo quinina;

y = percentagem de alcalóides tipo cinchonina;

A₃₁₆ = absorvância da solução amostra em 316 nm;

A₃₄₈ = absorvância da solução amostra em 348 nm;

A₃₁₆(q) = absorvância da solução referência contendo quinina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A₃₄₈(q) = absorvância da solução de referência contendo quinina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A₃₁₆(c) = absorvância da solução de referência contendo cinchonina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml;

A₃₄₈(c) = absorvância da solução contendo cinchonina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1 000 ml.

Calcular o teor de alcalóides totais, (x + y), e determinar o teor relativo de alcalóides tipo quinina, a partir da seguinte equação: (100 x) ÷ (x + y).

CONSERVAÇÃO

Em recipiente, bem-fechado, ao abrigo da luz e do calor.

SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO

Immunosera ad usum humanum

Os soros hiperimunes são preparações contendo imunoglobulinas purificadas, de origem animal, que neutralizam especificamente toxinas bacterianas, bactérias, vírus ou componentes tóxicos do veneno de uma ou mais espécies de animais peçonhentos. Um conservante adequado pode ser adicionado e o produto final é apresentado sob forma líquida ou liofilizada. O produto líquido é límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, não apresentando grumos ou partículas. O soro liofilizado consiste de pó branco ou ligeiramente amarelado que, uma vez reconstituído, apresenta as mesmas características do produto líquido.

As imunoglobulinas purificadas são obtidas por tratamento enzimático e precipitação fracionada, ou por outros procedimentos químicos ou físicos, de plasmas de animais sadios imunizados com os antígenos específicos. Durante o processo de imunização, os animais não devem ser tratados com penicilina ou estreptomicina.

Para assegurar a qualidade do produto nas diversas fases de processamento, devem ser realizados testes de esterilidade, pH, proteínas, atividade ou potência por métodos *in vitro* ou *in vivo*.

Antes do envase, amostras do produto são submetidas às determinações que seguem:

Cloreto de sódio. 0,70% a 0,90% (p/V).

Fenol. No máximo 0,35% (p/V).

Nitrogênio e proteínas. No máximo 0,3% (p/V) de nitrogênio não-protéico. No máximo 15% (p/V) de proteínas.

Potência. É determinada de acordo com os procedimentos indicados nas monografias respectivas.

Sólidos totais. No máximo 20%.

Sulfato de amônio. No máximo 0,2% (p/V).

A preparação é distribuída asepticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produto, quando requerida, deve assegurar concentração de água não superior a 1% do produto final.

IDENTIFICAÇÃO

A. Baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *imunodifusão duplo radial (Ouchterlony)*. Preparar gel de ágar a 1% (p/V) e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar volume de 4 ml de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com solução do antígeno específico e os periféricos com a amostra a testar, em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal equino para controle negativo. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

B. A *Determinação da potência* em animais suscetíveis pode ser utilizada para identificação do produto, conforme descrito na monografia da amostra correspondente.

CARACTERÍSTICAS

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

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cloreto de sódio. Em erlenmeyer de 50 ml, adicionar 10 ml da amostra diluída a 10% (V/V) em água bidestilada. Adicionar, com agitação, três gotas de solução difenilcarbazona-azul de bromofenol e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,2 M SV, até que a solução fique amarelo-esverdeada. Efetuar ensaio em branco. Titular com nitrato de mercúrio II 0,01 M SV, até o ponto de viragem, em que uma coloração violeta indica o ponto final. Cada ml de nitrato de mercúrio II 0,01 M SV equivale a 0,585 ng de NaCl. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70 e 0,90% (p/V).

Fenol. Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 ppm e 30 ppm. Adicionar 5 ml de tampão borato pH 9,0, 5 ml da solução de 4-aminofenazona a 0,1% (p/V) e 5 ml de solução aquosa de ferriacianeto de potássio a 5% (p/V). Em paralelo, preparar branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer a curva de calibração e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 0,35% (p/V).

Nitrogênio protéico e proteínas (V.3.4.2). No máximo 0,3% (p/V) de nitrogênio não protéico e 15% (p/V) de proteínas. Para determinar a concentração de proteínas, multiplicar o resultado de nitrogênio protéico por 6,25. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Sólidos totais. Em pesa-filtro previamente tarado, pesar exatamente 1 g da amostra em duplicata e colocar na capela de exaustão sobre placa de aquecimento, até a evaporação do líquido. Transferir o pesa-filtro com a amostra para estufa a 105 °C e deixar por 1 hora. Transferir a amostra dessecada para dessecador, deixar por 30 minutos e pesar. Repetir o procedimento de dessecação até peso constante. Calcular a porcentagem de sólidos totais pela equação:

$$ST = \frac{B}{C} \times 100$$

Em que

ST = % de sólidos totais;

B = diferença entre o pesa-filtro dessecado e o pesa-filtro vazio;

C = peso da amostra.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 20%.

Sulfato de amônio. Diluir a amostra a 1% (V/V) com água bidestilada e transferir 10 ml da solução para tubo de Nessler. Transferir 1 ml de solução estoque de sulfato de amônio 0,6% (p/V) para balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com água bidestilada. Diluir a solução em proporções 1:2, 1:3, 1:4 e transferir 10 ml de cada diluição para três tubos de Nessler. Adicionar 1 ml de reagente de Nessler a cada um dos tubos contendo a amostra e os padrões e comparar a cor. A intensidade da cor da amostra é igual ou menor que a da solução padrão diluída 1:3. É facultado ao produtor a utilização

do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 0,2% (p/V).

Umidade residual. É determinada quando o produto é apresentado sob a forma liofilizada. Transferir 80 mg da amostra para um pesa-filtro previamente dessecado e tarado. Manter por três horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob uma pressão não-superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro contendo a amostra é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até a obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso, no mínimo, de três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (V.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 1%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste. Utilizar amostragem de, no mínimo, $0,4\sqrt{n}$, onde "n" corresponde ao número total de ampolas ou frascos-ampola do lote final. Quando se utiliza o método de filtração por membrana, esta deve ter porosidade nominal de 0,22 μ m. Não havendo presença de microrganismos ao final do teste, a amostra é considerada satisfatória. Em caso de crescimento microbiano, repetir o ensaio até duas vezes, utilizando para a primeira repetição a mesma amostragem do ensaio inicial. Para a segunda repetição, utilizar o dobro de amostras.

Interpretação dos resultados:

ensaio 1° (0,4√n)	repetição (0,4√n)2°	repetição (0,8√n)	resultado
-			satisfatório
+	-		satisfatório
+	+		insatisfatório*
+	+	-	satisfatório**
+	+	+	insatisfatório***

* mesmo microrganismo isolado no ensaio e 1ª repetição

** diferentes microrganismos isolados no ensaio e 1ª repetição

*** presença de qualquer microrganismo

Pirrogênios (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg e não reutilizar os animais usados no teste.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito na monografia específica. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante do soro, tendo como base evidências experimentais, aprovadas pela autoridade do controle nacional.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.1 INDICADORES**Solução de difenilcarbazona-azul de bromofenol SI**

Preparação – Em balão volumétrico de 25 ml, dissolver 12 mg de difenilcarbazona e 12,5 mg de azul de bromofenol em 15 ml de etanol. Completar o volume com etanol e acondicionar a solução em frasco âmbar à temperatura de 4 °C a 8 °C.

XII.4 TAMPÕES**Tampão borato - pH 9,0**

Preparação – Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*, preparadas como se segue.

Solução A: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

SORO ANTIBOTRÓPICO

Immunoserum bothropicum

O soro antibotrópico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígeno do gênero *Bothrops*, composto por venenos das serpentes *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg de veneno de referência de *B. jararaca*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpente do gênero *Bothrops*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Bothrops*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de veneno de referência.

Veneno de referência: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *B. jararaca*. Deve ser liofilizado e mantido a -20°C . O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL_{50}).

Determinação da DL_{50} de veneno: reconstituir a preparação liofilizada de veneno para determinada concentração p/V, com solução fisiológica 0,85% (p/V). Efetuar diluições em progressão geométrica com o mesmo diluente, utilizando fator de diluição constante, não superior a 1,5, e igualando os volumes finais. Inocular, por via intraperitoneal, volume de 0,5 ml por camundongo de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços de 18 g a 22 g. Observar os animais até 48 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Calcular a DL_{50} utilizando métodos estatísticos comprovados (probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitos). A faixa de resposta (porcentagem de mortes) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites. Expressar o resultado em microgramas de veneno por 0,5 ml.

Determinação da potência do soro: efetuar diluições progressivas da amostra em solução fisiológica a 0,85% (p/V), utilizando fator de diluição constante, não superior a 1,5, de maneira que o volume final após a mistura com a dose desafio de veneno seja idêntico em todos os tubos de ensaio. Reconstituir e diluir o veneno de referência com solução fisiológica 0,85% (p/V) e adicionar em cada tubo volume constante, de modo que cada dose a ser inoculada por animal contenha 5 DL_{50} . Homogeneizar e incubar a mistura a 37°C por 30 a 60 minutos. Inocular, por via intraperitoneal, volume de 0,5 ml por camundongo, de cada mistura, em grupos de pelo menos oito camundongos albinos suíços de 18 g a 22 g. Observar os animais até 48 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Calcular a Dose Efetiva 50% (DE_{50}) em microlitros, utilizando métodos estatísticos já citados anteriormente. A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendi-

da entre 10 e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a potência em miligramas por mililitro, utilizando a equação:

$$P = \frac{Tv-1}{DE_{50}} \times DL_{50} \text{ do veneno}$$

Em que

P = potência (mg/ml)

Tv = número de DL_{50} utilizadas por camundongo na dose teste de veneno.

O título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizados por 1 ml da amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIBOTRÓPICO-CROTÁLICO

Immunoserum bothropicum-crotalicum

O soro antibotrópico-crotálico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Crotalus durissus*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg e 1,5 mg de venenos de referência de *B. jararaca* e *C. durissus terrificus*, respectivamente.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Fração botrópica. Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

Fração crotálica. Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro anticrotálico*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIBOTRÓPICO-LAQUÉTICO

Immunoserum bothropicum-laqueticum

O soro antibotrópico-laquetico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Lachesis muta*. Cumpre com as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg e 3 mg de venenos de referência de *B. jararaca* e *L. muta*, respectivamente.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Lachesis*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Bothrops* e *Lachesis*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Fração botrópica. Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico*.

Fração laquetica. O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de dose fixa de veneno de referência.

Veneno de referência: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *L. muta*. Deve ser liofilizado e mantido a -20°C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL₅₀).

Determinação da DL₅₀ de veneno: proceder conforme descrito em *Determinação da DL₅₀ de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico*.

Determinação da potência do soro: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIBOTULÍNICO

Immunoserum botulinicum

O soro antibotulínico é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra toxinas tipo A, tipo B e tipo E produzidas pelo *Clostridium botulinum*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 500 UI de antitoxina para cada um dos tipos A, B e E.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. botulinum*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. botulinum*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo a determinação da dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova contra os efeitos letais de uma dose teste de cada um dos tipos de toxinas botulínicas de referência. A dose do soro em teste é comparada com a dose da

antitoxina botulínica de referência necessária para conferir a mesma proteção.

Antitoxinas botulínicas de referência: os padrões internacionais de referência das antitoxinas dos tipos A, B ou E são distribuídos aos laboratórios de produção e controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, que especificamente neutraliza a toxina botulínica do tipo a que se refere. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

Determinação da dose teste de toxina (L+/10): proceder conforme descrito em *Determinação da dose teste de toxina (L+/10)* na monografia de *Soro antitetânico para uso humano*.

Determinação da potência do soro: diluir a toxina botulínica de referência para uma dose de 10L+/10, com solução fisiológica tamponada glicerinada a 1% (V/V). Em série de tubos de ensaio, distribuir um volume constante de toxina botulínica diluída. Adicionar volumes variáveis da amostra. Igualar os volumes para 5 ml com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar as misturas a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 18 g a 22 g, por via subcutânea, com volume de 0,5 ml em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar a prova com a antitoxina botulínica de referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título. Calcular a potência do soro em teste, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

ROTULAGEM

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

Observar a legislação vigente.

SORO ANTICROTÁLICO

Immunoserum crotalicum

O soro anticrotálico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Crotalus durissus*. Cumpre com as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *C. durissus terrificus*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpente do gênero *Crotalus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpentes do gênero *Crotalus*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químico* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de veneno de referência.

Veneno de referência: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *C. d. terrificus*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL₅₀).

Determinação da DL₅₀ de veneno: proceder conforme descrito em *Determinação da DL₅₀ de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico*.

Determinação da potência do soro: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIDIFTÉRICO

Immunoserum diphthericum

O soro antidiftérico é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. diphtheriae*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. diphtheriae*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova contra os efeitos letais de uma dose teste da toxina diftérica de referência. A dose do soro em teste é comparada

com a dose da antitoxina diftérica de referência necessária para conferir a mesma proteção.

Antitoxina diftérica de referência: o padrão internacional de referência da antitoxina diftérica é distribuído aos laboratórios de produção e controle em ampolas contendo soro equino hiperimune liofilizado, que, especificamente, neutraliza a toxina diftérica. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

Toxina diftérica de referência: é preparada a partir de filtrados estéreis de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. diphtheriae*. O filtrado deve ser concentrado, purificado por métodos físicos ou químicos e liofilizado. Após a reconstituição da toxina, adicionar solução glicerinada e armazenar a - 20 °C.

Determinação da dose teste de toxina (L+): diluir a antitoxina de referência para 10 UI/ml, com solução fisiológica a 0,85% (p/V). Diluir a toxina para concentração conhecida, com solução fisiológica contendo 1% (p/V) de peptona. Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e volume constante da antitoxina de referência diluída. Igualar os volumes com solução fisiológica peptonada 1% (p/V). Homogeneizar e incubar a 37 °C por 45 minutos. Inocular cada cobaia de 230 g a 250 g, por via subcutânea, com volume que contenha 1 UI de antitoxina de referência em grupos de, no mínimo, quatro cobaias por mistura. Observar os animais até 96 horas e registrar o número de mortos em cada diluição. O L+ (limite morte) ou dose teste da toxina é a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 1 UI de antitoxina de referência, provoca a morte dos animais no período de observação estipulado.

Determinação da potência do soro: diluir a toxina diftérica de referência com solução fisiológica tamponada contendo 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+. Em uma série de tubos de ensaio, distribuir volumes variáveis da amostra. Adicionar 1,0 ml da toxina diftérica de referência diluída. Igualar os volumes para 10 ml com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar as misturas a 37 °C por 45 minutos. Inocular uma dose de 2 ml em cada uma das cobaias de 230 g a

250 g, por via subcutânea, em grupos de, no mínimo, quatro cobaias por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e, paralelamente, realizar a prova com a antitoxina diftérica de referência, para se verificar a validade da prova e estabelecer correlação na determinação da potência. Calcular a potência da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação:

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIELAPÍDICO

Immunoserum elapidicum

O soro antielapídico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*. Cumpre as especificações e controles descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,5 mg de veneno de referência de *M. frontalis*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de serpentes do gênero *Micrurus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente os venenos das serpente do gênero *Micrurus*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de veneno de referência.

Veneno de referência: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *Micrurus frontalis*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL₅₀).

Determinação da DL₅₀ de veneno: proceder conforme descrito em *Determinação da DL₅₀ de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico*.

Determinação da potência do soro: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antibotrópico*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTIESCORPIÔNICO

Immunoserum escorpionicum

O soro antiescorpiônico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígeno do gênero *Tityus serrulatus*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar, no mínimo, 1,0 mg de veneno de referência de *Tityus serrulatus*.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de escorpião do gênero *Tityus*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente o veneno do gênero *Tityus*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpra as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpra os *Ensaio físico-químico* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpra os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de veneno de referência.

Veneno de referência: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *Tityus serrulatus*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL₅₀).

Determinação da DL₅₀ de veneno: proceder conforme descrito em *Determinação da DL₅₀ de veneno* na monografia de *Soro antitóxico*.

Determinação da potência do soro: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* na monografia de *Soro antitóxico*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTI-RÁBICO

Immunoserum rabicum

O soro anti-rábico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra o vírus rábico. Na imunização dos animais são utilizadas cepas de vírus fixo inativado ou vírus vivo, replicadas em cultivo celular ou tecido nervoso de animais distintos daqueles utilizados na preparação da vacina contra a raiva de uso humano. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 200 UI.

IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente o vírus rábico.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaio físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger camundongos contra os efeitos letais de uma dose desafio de vírus rábico. Para avaliação comparativa da potência da amostra, utiliza-se soro equino liofilizado de referência, aferido em unidades internacionais, pelo soro padrão internacional distribuído pela Organização Mundial da Saúde.

Vírus desafio: cepa CVS (challenge virus standard), de Dose Letal 50% (DL₅₀) conhecida.

Determinação da DL₅₀: efetuar diluições decimais sucessivas de vírus com solução de água destilada contendo 2% (V/V) de soro normal de origem animal. Homogeneizar e inocular, por via intracranial, um volume de 30 µl de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos suíços brancos de 11 g a 14 g. Observar os animais por 14 dias após a inoculação e considerar o número de mortos de raiva após o quinto dia de observação. Os animais mortos antes do quinto dia são descartados do teste. Calcular a DL₅₀ por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de morte) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear.

Determinação da potência do soro: efetuar diluições sucessivas da amostra, com o mesmo diluente descrito na *Determinação da DL₅₀*, utilizando fator de diluição constante, não superior a 2, até que seja atingida diluição em que, supostamente, não haja neutralização. Transferir para tubos de ensaio um volume constante de cada uma das quatro últimas diluições. Preparar diluição de vírus desafio para que contenha 150 a 300 DL₅₀ iniciais, utilizando-se o mesmo diluente. Adicionar em cada um dos quatro tubos já contendo soro, o mesmo volume da diluição de desafio, de maneira que sejam obtidas diluições dobradas de vírus (75 a 150 DL₅₀) e da amostra em teste. Homogeneizar as misturas. Proceder de maneira idêntica para o soro de referência. Paralelamente, para determinar o número real de DL₅₀ utilizado como desafio, preparar quatro diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente, a partir da diluição utilizada como desafio. Distribuir um volume constante de diluente em cada um de quatro tubos de ensaio e transferir para estes, iniciando pela diluição desafio, o mesmo volume de cada uma das diluições seriadas de vírus. Homogeneizar, obtendo diluições dobradas do vírus desafio. Incubar as misturas de soros mais vírus e vírus mais diluente em banho-maria a 37 °C, por 90 minutos. Inocular, por via intracranial, um volume de 30 µl de cada mistura em grupos de, pelo menos, oito camundongos albinos suíços de 11 g a 14 g. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos em cada mistura. Os animais mortos antes do quinto dia após

a inoculação não devem ser considerados para o cálculo da potência. Calcular as doses efetivas 50% (DE_{50}) da amostra e do soro de referência, assim como a DL_{50} do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10 e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. A potência é determinada pela equação

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

p = potência (UI/ml);

A = DE_{50} do soro de referência;

B = DE_{50} da amostra em teste;

C = concentração em UI/ml do soro de referência.

Quando se refere o valor da potência (UI/ml), deve ser citado o número de DL_{50} real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a DL_{50} calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SORO ANTITETÂNICO PARA USO HUMANO

Immunoserum tetanicum ad usum humanum

O soro antitetânico é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Clostridium tetani*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1 000 UI de antitoxina.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito no teste A de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina produzida pelo *C. tetani*.

B. A *Determinação da potência* pode ser utilizada. Neutraliza especificamente a toxina produzida pelo *C. tetani*.

CARACTERÍSTICAS

Cumpre as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumpre os *Ensaios físico-químicos* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumpre os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova contra os efeitos letais de uma dose teste da toxina tetânica de referência. A dose do soro em teste é comparada com a dose da antitoxina tetânica de referência necessária para conferir a mesma proteção.

Antitoxina tetânica de referência: o padrão internacional de referência da antitoxina tetânica é dis-

tribuído aos laboratórios de produção e controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, que especificamente neutraliza a toxina tetânica. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

Toxina tetânica de referência: é preparada a partir de filtrados estéreis de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. tetani* incubados durante cinco a sete dias. O filtrado deve ser concentrado, purificado por métodos físicos ou químicos e liofilizado. Após a reconstituição, adicionar solução glicerinada e armazenar a -20 °C.

Determinação da dose teste de toxina (L+/10): diluir a antitoxina de referência para 1 UI/ml, com solução fisiológica a 0,85% (p/V). Diluir a toxina para uma determinada concentração, em solução fisiológica contendo 1% (p/V) de peptona. Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e um volume constante da antitoxina de referência diluída. Igualar os volumes com o mesmo diluente da toxina. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 45 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, com volume que contenha 0,1 UI de antitoxina de referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortes por mistura. O L+/10 (limite morte por 10) ou dose teste da toxina é a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de antitoxina de referência, provoca a morte dos animais no período de observação estipulado.

Determinação da potência do soro: diluir a toxina tetânica de referência com solução fisiológica tamponada contendo 1% (p/V) de peptona para uma dose de 10 L+/10. Em uma série de tubos de ensaio distribuir volumes variáveis da amostra. Adicionar 1 ml da toxina tetânica de referência diluída. Igualar os volumes para 2 ml com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar as misturas a 37 °C por 45 minutos. Inocular cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, com volume de 0,2 ml em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistu-

ra. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar a prova com a antitoxina tetânica de referência, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título. Calcular a potência da amostra, considerando a menor diluição que determine a morte dos animais durante o período de observação, utilizando a equação

$$P = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

P = potência (UI/ml);

A = o recíproco da menor diluição do soro em teste que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído;

C = produto do número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

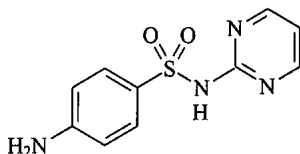
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFADIAZINA

Sulfadiazinum $C_{10}H_{10}N_4O_2S$

250,28

1124.01-3

4-Amino-*N*-2-pirimidinilbenzenossulfonamida

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, em relação à substância dessecada.

tograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó branco ou branco amarelado, que escurece lentamente pela exposição à luz; inodoro.

C. Dissolver 50 mg em 2 ml de ácido clorídrico a 10% (p/V), a quente. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 ml de nitrito de sódio a 10% (p/V); diluir com 2 ml de água gelada e adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em etanol e em acetona, insolúvel em clorofórmio. Solúvel em ácido clorídrico 3 M, facilmente solúvel nos hidróxidos alcalinos diluídos.

D. Aquecer, com cuidado, à chama direta ou em banho de areia, 50 mg em pequeno tubo de ensaio seco. Desenvolve-se coloração castanho-avermelhada e os vapores que se desprendem não modificam o papel de acetato de chumbo umedecido (diferença do sulfatiazol e seus derivados).

Constantes físico-químicas

Faixa de fusão (V.2.2): 251 °C a 254 °C, com de-composição.

E. Aquecer 1 g, brandamente, em pequeno tubo de ensaio, sobre chama fraca, até que sublime. Com bastão de vidro, recolher alguns miligramas do sublimado e misturar em tubo de ensaio com 1 ml de solução a 5% (p/V) de resorcinol em etanol 90%. Adicionar 1 ml de ácido sulfúrico e agitar. Produz-se imediatamente coloração vermelha escura. Diluir a mistura, cuidadosamente, com 25 ml de água gelada e adicionar excesso de amônia 6 M. Produz-se coloração azul ou azul-avermelhada.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4) de amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfadiazina padrão, preparado de maneira idêntica.

ENSAIOS DE PUREZA

B. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

Aspecto da solução. Dissolver 1 g em mistura de 5 ml de hidróxido de sódio a 8% (p/V) e 20 ml de água. A solução obtida é clara e no máximo amarelo-pálida.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

Acidez. Aquecer a cerca de 70 °C, durante 5 minutos, 1 g em 50 ml de água destilada, recentemente fervida. Resfriar rapidamente até 20 °C e filtrar. Neutralizar 25 ml do filtrado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando fenolftaleína SI como indicador. No máximo 0,2 ml é requerido na neutralização.

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio-metanol-hidróxido de amônio (30:12:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 20 µl de cada uma das soluções descritas a seguir, preparadas em mistura de tolueno-dimetilformamida (2:1).

Solução (1): solução a 0,01% (p/V) da amostra.

Solução (2): solução a 0,01% (p/V) do padrão.

Solução (3): solução a 0,0002% (p/V) de sulfanilamida padrão.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido clorídrico M em metanol e, em seguida, com nitrito de sódio a 1% (p/V) em etanol-água (90:10). Aguardar de 3 a 5 minutos e nebulizar com dicloridrato de N-1-naftiletilenodiamina a 0,5% (p/V) em etanol-água (90:10). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, exceto a principal, não é mais intensa que a obtida com a *solução (3)*.

Arsênio (V.3.2.5-Método visual). No máximo 0,0002% (2 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Ferver 1 g em mistura de 10 ml de ácido nítrico a 12,6% (p/V) e 5 ml de água destilada. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para cloretos*. No máximo 0,035% (350 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3-Método I). Ferver 1 g com 20 ml de água por alguns minutos, resfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Dissolver 1 g, a quente, em mistura de 10 ml de ácido clorídrico 10% (p/V) e 5 ml de água destilada. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para sulfatos*. No máximo 0,12% (1 200 ppm).

DOSEAMENTO

A. Por titulação por diazotação (V.3.4.1-Método 2). Cada ml de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de C₁₀H₁₀N₄O₂S.

B. Por espectrofotometria de absorção no visível (V.2.14-3). Pesar 0,5 g de amostra e transferir para balão volumétrico de 200 ml utilizando 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até dissolução, completar o volume com água e homogeneizar. Realizar diluições sucessivas em água destilada até concentração de 0,005% (p/V). Preparar solução padrão a 0,25% (p/V) em solução aquosa contendo 15% de hidróxido de sódio 0,1 M. Realizar diluições sucessivas em água destilada até concentração de 0,005% (p/V). Transferir 2,0 ml das soluções amostra e padrão para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar, a cada balão, 1 ml de ácido clorídrico 2 M e 1 ml de nitrito de sódio a 0,1% (p/V). Agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1 ml de sulfamato de amônio a 0,5% (p/V), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1 ml de dicloridrato de N-1-naftiletilenodiamina a 0,1% (p/V), agitar e deixar em contato por 10 minutos. Completar os volumes com água destilada. Realizar preparação branco, em paralelo, nas mesmas condições, omitindo-se a adição de soluções amostra e padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando a preparação branco para ajuste do zero. Calcular o teor de C₁₀H₁₀N₄O₂S na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Por espectrofotometria de absorção no ultravioleta (V.2.14-3). Preparar solução amostra em hidróxido de sódio 0,1 M de modo a obter concentração de 0,001% (p/V). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Utilizar hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm. Calcular o teor de C₁₀H₁₀N₄O₂S na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem-fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Quimioterápico.

SULFADIAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de sulfadiazina e triturar em gral com 5 ml de clorofórmio. Filtrar e descartar o filtrado. Triturar o resíduo com 10 ml de hidróxido de amônio 6 M, por 5 minutos, adicionar 10 ml de água destilada e filtrar. Aquecer o filtrado até eliminar toda a amônia e resfriar. Adicionar ácido acético 6 M até reação distintamente ácida. Forma-se precipitado de sulfadiazina. Filtrar e lavar o filtrado com água fria. Secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (V.2.14-4), do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfadiazina padrão.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (V.2.14-3), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/V) em etanol do resíduo obtido no teste A de *Identificação*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de sulfadiazina padrão.

C. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *solução (1)* corresponde em intensidade, cor e posição àquela obtida com a *solução (2)*.

D. Dissolver 50 mg do resíduo obtido em A em 2 ml de ácido clorídrico a 10% (p/V), a quente. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 ml de nitrito de sódio 10% (p/V). Diluir com 2 ml de água gelada e adicionar 1 ml de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

E. O resíduo obtido em A funde entre 251 °C e 254 °C, com decomposição.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Dureza (V.1.3.1). Cumpre o teste.

Friabilidade (V.1.3.2). Cumpre o teste.

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

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0.1 M; 900 ml
Aparelhagem: pás, 75 rpm
Tempo: 90 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e filtrar. Diluir em hidróxido de sódio 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm (V.2.14-3), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0.0005% (p/V), preparada em hidróxido de sódio 0,1 M.

Tolerância: não menos que 70% da quantidade declarada de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ se dissolvem em 90 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (V.2.20.1). No máximo 3%.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *sulfadiazina*, utilizando o resíduo obtido no teste A de *Identificação*. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *solução (1)*, exceto a principal, não é mais intensa que a obtida com a *solução (3)*.

DOSEAMENTO

A. Por *titulação por diazotação* (V.3.4.1-Método 2). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de sulfadiazina. Cada ml de nitrito de sódio 0.1 M SV equivale a 25,028 mg de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

B. Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, do pó, para gral de vidro, o equivalente a 0,5 g de sulfadiazina e macerar com 30 ml de hidróxido de sódio 0,1 M, por alguns minutos. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 200 ml e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/V). Proceder conforme descrito no método B de *Doseamento* na monografia *Sulfadiazina*. Calcular o con-

teúdo de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

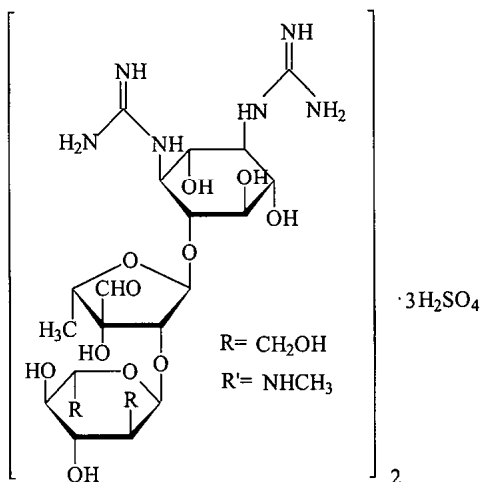
EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados e opacos.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA

Streptomycini sulfas $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

1457,38

0485.02-0

Sulfato de O-2-desoxi-2-(metilamino)- α -L-glicopiranosil-(1 \rightarrow 2)-O-5-desoxi-3-C-formil- α -L-lixofuranosil-(1 \rightarrow 4)-N,N'-bis(aminoiminometil)-D-estreptamina

Sulfato da substância antibiótica de função básica produzida pelo *Streptomyces griseus* (Krainsky) Waksman e Henrici ou produzida ou preparada por quaisquer outros processos. Apresenta potência de, no mínimo, 650 μ g e, no máximo, 850 μ g de estreptomina por mg.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Pó microcristalino, branco, inodoro e muito higroscópico. Estável ao ar e à luz.

Solubilidade. Solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol, clorofórmio e éter.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 mg da amostra em 5 ml de água, adicionar 1 ml de hidróxido de sódio M e aquecer em

banho-maria por 5 minutos. Resfriar, adicionar 2 ml de solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 M. Produz-se coloração violeta.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 2 ml de água, adicionar 1 ml de solução a 10% (p/V) de 1-naftol em etanol e 2 ml de solução aquosa de hipoclorito de sódio 2% (p/V). Produz-se coloração avermelhada.

C. Responde às reações do íon sulfato (V.3.1.1-5).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da solução. Dissolver 3 g da amostra em 10 ml de água. A solução obtida é límpida e praticamente incolor. Após 24 horas de repouso, entre 15 °C e 20 °C, não apresenta precipitado ou partículas em suspensão.

pH (V.2.19). 4,5 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 20% (p/V) de estreptomicina.

Perda por dessecação (V.2.9). Determinar em estufa a vácuo, por 3 horas. No máximo 5%.

Metais pesados (V.3.2.3-Método I). Determinar no resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Cinzas sulfatadas (V.2.10). No máximo 0,1%. Determinar em 1 g de amostra.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Sulfato de estreptomicina destinado à produção de preparação parenteral cumpre os seguintes testes:

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

Pirrogênios (V.5.1.2). Método alternativo. Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de estreptomicina, na concentração de 10 mg/ml, em solução salina isenta de pirrogênio.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). No máximo 0,25 UE/mg de estreptomicina.

Toxicidade (V.5.1.3). Cumpre o teste. Injetar 0,5 ml de solução contendo 2 mg/ml de estreptomicina, por camundongo, pela via intravenosa.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Empregar um dos métodos descritos a seguir:

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (V.5.2.17-5).

B. Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14-3). Preparar solução amostra e padrão a 0,2% (p/V) em água. Transferir 5 ml de cada solução para balões volumétricos de 25 ml. Adicionar a cada balão 1 ml de hidróxido de sódio *M* e aquecer por 4 minutos em banho-maria fervente. Resfriar em água gelada até a temperatura ambiente. Adicionar, a cada balão, 2 ml de solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Completar o volume com água, homogeneizar e deixar em repouso por 10 minutos. Preparar o branco, em paralelo, adicionando 5 ml de água em balão volumétrico de 25 ml e procedendo conforme descrito anteriormente, a partir de "Adicionar a cada balão 1 ml...". Medir as absorvâncias em 520 nm (V.2.14-3), utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a potência em µg/mg de $C_{12}H_{39}O_{12}N_2$ na amostra, a partir das leituras obtidas e da potência do padrão.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da umidade, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Sulfato de estreptomicina pó para solução injetável é o pó esteril de sulfato de estreptomicina para ser reconstituído em água para injeção. A potência é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver 10 mg do pó em 5 ml de água, adicionar 1 ml de hidróxido de sódio *M* e aquecer em banho-maria por 5 minutos. Esfriar, adicionar 2 ml de solução a 2% (p/V) de sulfato férrico amoniacal em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Produz-se coloração violeta.

B. Dissolver 0,1 g do pó em 2 ml de água, adicionar 1 ml de solução a 10% (p/V) de 1-naftol em etanol e 2 ml de solução aquosa de hipoclorito de sódio 2% (p/V). Produz-se coloração avermelhada.

C. Responde às reações características do íon sulfato (V.3.1.1-5).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V.1.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1-6). Cumpre o teste.

pH (V.2.19). 5,0 a 8,0. Determinar após reconstituição com diluente.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1-5). Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

Pirrogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg, empregando solução de estreptomicina, na concentração de 10 mg/ml, em água para injeção.

Endotoxinas bacterianas (V.5.1.9). Contém, no máximo, 0,25 UE/mg de estreptomicina.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Para a determinação da potência, empregar um dos métodos abaixo descritos, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar* (V.5.2.17.1), após reconstituir o conteúdo dos frascos conforme indicado pelo produtor.

B. Proceder conforme descrito no item B de *Determinação da potência* na monografia *Sulfato de estreptomicina*, após reconstituir o conteúdo dos frascos conforme indicado pelo produtor.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade e à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

TOXÓIDE TETÂNICO ADSORVIDO

Toxoidum tetanicum adsorbatum

O toxóide tetânico é uma anatoxina tetânica diluída em solução salina tamponada e adsorvida por hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

A preparação da toxina tetânica, baseia-se no sistema de lote-semente, que é uma quantidade de ampolas contendo *Clostridium tetani* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida. Os meios de cultura utilizados para as preparações do lote-semente e do inóculo de produção devem permitir o crescimento de *C. tetani*. O meio de cultura para preparação da toxina tetânica não deve conter proteínas de origem animal deve ser isenta de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. A toxina tetânica é um filtrado tóxico obtido a partir do meio de cultura para preparação de toxina e coletado asepticamente em um único processo. Ao final do cultivo e lise das células bacterianas, verifica-se a pureza da cultura por exame microscópico ou inoculação da amostra em meios de cultura adequados. O limite de floculação (Lf/ml) é avaliado, utilizando a técnica de Ramon.

Limite de floculação (Lf/ml). Distribuir em tubos de ensaio volumes variáveis de antitoxina tetânica padronizada. Adicionar em cada tubo um volume constante de 1 ml da amostra. Completar com solução de cloreto de sódio 0,85% (p/v) para um volume final constante. Homogeneizar e colocar em banho-maria a 45 °C. Observar constantemente e anotar o primeiro tubo que apresenta floculação e o tempo necessário. Determinar o Lf/ml da amostra, multiplicando o volume de antitoxina de referência adicionada ao tubo pela sua concentração em Lf. A concentração da toxina é de, no mínimo, 30 Lf/ml. A toxina é purificada por métodos físicos ou químicos e submetida aos controles de Lf/ml e pH.

A anatoxina tetânica é obtida por destoxificação da toxina tetânica concentrada com agente químico, submetida à temperatura de 35 °C. O agente químico mais utilizado é o formaldeído. São realizados controles de pH, Lf/ml e toxicidade específica.

Toxicidade específica. Não diluir a anatoxina se não estiver concentrada. Diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/ml. Inocular 5 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma de cinco cobaias de 250 g a 350 g. Observar os animais por 4 semanas. No mínimo 80% dos animais inoculados têm que sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinais de intoxicação tetânica.

A anatoxina purificada é preparada a partir de uma coleta individual ou da mistura de coletas individuais de anatoxina e, após processo de filtração esterilizante, um agente conservante pode ser adicionado. Não é permitido o uso de fenol, pois ele afeta as propriedades antigênicas do produto. A anatoxina purificada é avaliada quanto à concentração de antígeno (Lf/ml), esterilidade e aos controles que se seguem.

Formaldeído residual. No máximo 200 ppm.

Timerosal. No máximo 200 ppm.

pH. 6,0 a 7,0.

Atividade imunogênica. No mínimo 2 UI/ml ou 40 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

Toxicidade específica. Proceder conforme descrito anteriormente para anatoxina tetânica, sendo que a amostra é diluída para 500 Lf/ml e cada cobaia é inoculada com volume de 1 ml.

Pureza antigênica. Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) e expressar a concentração em mg/ml. A pureza antigênica é determinada pela relação da concentração antigênica em Lf/ml e a concentração de nitrogênio protéico encontrada. O produto apresenta pureza antigênica de, no mínimo, 1 000 Lf/mg.

Reversão de toxicidade. Diluir a amostra para 25 Lf/ml em solução fisiológica e distribuir em dois frascos. Manter um dos frascos à temperatura de 4 °C a 8 °C e o outro a 37 °C, por seis semanas. Injetar o conteúdo de cada frasco, por via subcutânea, em cinco cobaias

de 250 g a 350 g, sendo o volume do inóculo de 5 ml por animal. Pesar os animais no 1º, 2º, 7º, 14º e 21º dia. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação tetânica e devem ter ganho de peso.

O toxóide tetânico é preparado pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de determinada quantidade de anatoxina. Uma dose para uso humano não contém mais do que 25 Lf. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

A. Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter solução a 10% (p/V). Manter a 37 °C por, aproximadamente, 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para a identificação. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante. Preparar gel de ágar a 1% (p/V) em solução fisiológica tamponada e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar volume de 4 ml de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com antitoxina tetânica de referência e os periféricos com a amostra em diluições variáveis. Como controle positivo, preencher um dos orifícios com toxóide tetânico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

B. Determinar o limite de floculação (Lf/ml) pela técnica de Ramon.

C. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

CARACTERÍSTICAS

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

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

ENSaios FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/

dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A. *Por determinação do título antitóxico em soros de animais imunizados*

Imunização e sangria dos animais: inocular 0,75 ml (metade da dose total humana) da amostra, por via subcutânea, em cada uma de seis cobaias de 450 g a 550 g. Seis semanas após a inoculação, coletar 5 ml de sangue de cada animal, por punção cardíaca, e extrair o soro. Misturar volumes iguais dos soros de, no mínimo, quatro cobaias.

Controle L+/10/50 da toxina tetânica padronizada: distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes constantes de antitoxina tetânica de referência, aferida por padrão internacional, de maneira que o volume a inocular contenha 0,1 UI. Acrescentar volumes variáveis de toxina tetânica padronizada e igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 45 minutos. Inocular um volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada um de dez camundongos albinos suíços de 17 g a 22 g. Observar os animais por um período de 96 horas após a inoculação.

Titulação do soro: distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes variáveis do soro. Acrescentar volume constante de toxina tetânica padronizada, de maneira que o volume a inocular por animal contenha 1 L+/10/50 (limite morte). Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona. Homogeneizar

e incubar a 37 °C por 45 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, em no mínimo 10 camundongos albinos suíços de 17 g a 22 g. Observar os animais no período de 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Os valores das doses efetivas médias (DE_{50}) da amostra e da antitoxina de referência são determinados mediante método estatístico comprovado que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logit ou Transformações Angulares). Calcular a atividade imunogênica pela equação

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
 A = DE_{50} da antitoxina de referência;
 B = DE_{50} da amostra;
 C = UI/ml da antitoxina de referência.

No mínimo 2 UI/ml. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

B. Por desafio em camundongos. Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxóide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar nove grupos de, no mínimo, 20 camundongos de 11 g a 14 g para a realização do ensaio e um grupo de 12 animais, sem inocular, para controle da toxina de desafio. Efetuar quatro diluições da amostra com solução fisiológica, utilizando um fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxóide tetânico de referência. Imunizar, por via subcutânea, com um volume de 0,5 ml de cada diluição da amostra por animal. Vinte e oito dias após a imunização, diluir a toxina tetânica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona, de modo a conter 200 DL_{50} /ml (dose letal média) e inocular cada camundongo imunizado, por via subcutânea, com um volume de 0,5 ml da dose desafio de toxina padronizada. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluições 1:50, 1:100 e 1:200 a partir da solução de toxina que contém 200 DL_{50} /ml, utilizando o mesmo diluente. Inocular 0,5 ml de cada diluição, por via subcutânea, no grupo de 12 animais separados, divididos em grupo de quatro animais. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Todos os animais de controle do desafio inoculados com a diluição 1:50 devem morrer e nenhum dos animais inoculados com a diluição 1:200 deve morrer. Calcular as doses efetivas médias (DE_{50}) da amostra em teste e do toxóide de referência, utilizando um

método de análise estatístico que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logitos e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
 A = DE_{50} do toxóide de referência;
 B = DE_{50} da amostra;
 C = UI/ml do toxóide de referência.

No mínimo 40 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

C. Por desafio em cobaias. Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxóide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 g a 350 g para a realização do ensaio e um grupo de 12 animais, sem inocular, para controle da toxina de desafio. Efetuar quatro diluições da amostra com solução fisiológica, utilizando um fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxóide tetânico de referência. Imunizar, por via subcutânea, com um volume de 1 ml de cada diluição da amostra por animal. Após 28 dias da imunização, diluir a toxina tetânica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona, de modo a conter 100 DL_{50} /ml e inocular cada cobaia imunizada, por via subcutânea, com um volume de 1 ml da dose desafio de toxina padronizada. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluições 1:50, 1:100 e 1:200 a partir da solução de toxina que contém 100 DL_{50} /ml, utilizando o mesmo diluente. Inocular 1 ml de cada diluição, por via subcutânea, no grupo de 12 animais separados, divididos em grupo de quatro animais. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Todos os animais de controle do desafio inoculados com a diluição 1:50 devem morrer e nenhum dos animais inoculados com a diluição 1:200 deve morrer. Calcular as doses efetivas médias (DE_{50}) da amostra e do toxóide de referência, utilizando um método de análise estatístico que compreenda a

transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logitos e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica equação.

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
- A = DE_{50} do toxóide de referência;
- B = DE_{50} da amostra;
- C = UI/ml do toxóide de referência.

No mínimo 40 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra com o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO ADULTO (dT)

Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum

A vacina antidiftérica e antitetânica é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

Componente diftérico: a anatoxina diftérica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica – uso infantil adsorvida*.

Componente tetânico: a anatoxina tetânica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *toxóide tetânico adsorvido*.

A vacina antidiftérica e antitetânica para uso adulto é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxina diftérica e anatoxina tetânica purificadas. Uma dose para uso humano contém 2 Lf para o componente diftérico e no máximo 25 Lf para o componente tetânico. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica uso infantil adsorvida*.

CARACTERÍSTICAS

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

Determinação de volume (V.1.2). Cumpra o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo

1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes individuais. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência calibrados contra os padrões de referência dos componentes individuais.

Componente diftérico. Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*.

A. No mínimo 0,5 UI/ml.

B. No mínimo 2 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente tetânico. Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

114-2 VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO ADULTO (dT)

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA ANTIDIFTÉRICA E ANTITETÂNICA ADSORVIDA USO INFANTIL (DT)

Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum

A vacina antidiftérica e antitetânica é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

Componente diftérico: a preparação da toxina diftérica baseia-se no sistema de lote-semente, que é uma quantidade de ampolas contendo *Corynebacterium diphtheriae* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de cepa liofilizada de procedência conhecida. Os meios de cultura utilizados para as preparações do lote-semente e do inóculo de produção devem permitir o crescimento de *C. diphtheriae*. O meio de cultura para preparação da toxina diftérica não deve conter proteínas de origem animal e deve ser isento de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. A toxina diftérica é um filtrado tóxico obtido a partir do meio de cultura para preparação de toxina e coletado assepticamente em um único processo. Ao final do cultivo e lise das células bacterianas, verifica-se a pureza da cultura por exame microscópico ou inoculação da amostra em meios de cultura adequados. O limite de floculação (Lf) é avaliado utilizando a técnica de Ramon, como descrito na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*. A concentração da toxina é no mínimo 40 Lf/ml. A purificação da toxina é realizada por métodos físicos ou químicos e a amostra é submetida aos controles de Lf/ml e pH.

A anatoxina diftérica é obtida por destoxificação da toxina diftérica concentrada, com agente químico, submetida à temperatura de 35 °C. O agente químico mais utilizado é o formaldeído. São realizados controles de pH, Lf/ml e toxicidade específica.

Toxicidade específica

Prova subcutânea: diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/ml. Inocular 5 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma de cinco cobaias de 250 g a 350 g. Observar os animais por 4 semanas. No mínimo 80% dos animais inoculados devem so-

breviver durante o período de observação, sem apresentar sinais de intoxicação diftérica.

Prova intradérmica: diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/ml. Inocular 0,2 ml da diluição, por via intradérmica, em uma cobaia previamente depilada. Como controle, inocular o mesmo volume de solução fisiológica no mesmo animal. Após 48 horas de observação, não devem ser formados eritemas específicos nos locais de inoculação.

A anatoxina purificada é preparada a partir de coleta individual ou da mistura de coletas individuais de anatoxinas que, após processo de filtração esterilizante, um agente conservante pode ser adicionado. Não é permitido o uso de fenol, pois este afeta as propriedades antigênicas do produto. Amostras do produto são avaliadas quanto à concentração de antígeno (Lf/ml), esterilidade e aos controles que se seguem.

Formaldeído residual. No máximo 200 ppm.

Timerosal. No máximo 200 ppm.

pH. 6,0 a 7,0.

Atividade Imunogênica. No mínimo 2 UI/ml ou 30 UI/dose individual humana, conforme a metodologia utilizada.

Toxicidade específica. Proceder à prova subcutânea conforme descrito anteriormente para anatoxina diftérica, sendo que a amostra é diluída para 500 Lf/ml e cada cobaia é inoculada com volume de 1 ml.

Pureza antigênica. Determinar o teor de nitrogênio protéico (V.3.4.2) e expressar a concentração em mg/ml. A pureza antigênica é determinada pela relação da concentração antigênica em Lf/ml e a concentração de nitrogênio protéico encontrada. O produto apresenta pureza antigênica de, no mínimo, 1 500 Lf/mg.

Reversão de toxicidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação diftérica e devem apresentar ganho de peso.

Componente tetânico: a anatoxina tetânica cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

A vacina antidifitérica e antitetânica para uso infantil é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxinas diftérica e tetânica. Uma dose para uso humano não contém mais do que 30 e 25 Lf, respectivamente, para os componentes diftérico e tetânico. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, atividade imunogênica, pH, formaldeído residual, timerosal e alumínio.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Componente diftérico

A. Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter uma solução a 10% (p/V). Manter a 37 °C por aproximadamente 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para a identificação. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante. Preparar gel de ágar a 1% (p/V) em solução fisiológica tamponada e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar volume de 4 ml de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com antitoxina diftérica de referência e os periféricos com a amostra em diluições variáveis. Como controle positivo, preencher um dos orifícios com toxóide diftérico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

B. Determinar o limite de floculação (Lf/ml) pela técnica de Ramon.

C. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

Componente tetânico. Cumpre a *Identificação* descrita na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

CARACTERÍSTICAS

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

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência calibrados contra os padrões de referência dos componentes.

Componente diftérico

A. Por *determinação do título antitóxico em soros de animais imunizados*.

Imunização e sangria dos animais: inocular 0,75 ml (metade da dose total humana) da amostra, por via subcutânea, em cada uma de seis cobaias de 450 g a 550 g. Quatro semanas após a inoculação, coletar 5 ml de sangue de cada animal, por punção cardíaca, e extrair o soro. Misturar volumes iguais dos soros de, no mínimo, quatro cobaias.

Controle L+/50 da toxina diftérica padronizada: distribuir em uma série de tubos de ensaio, volu-

mes constantes de antitoxina diftérica de referência, aferida por padrão internacional, de maneira que o volume a inocular contenha 1 UI. Acrescentar volumes variáveis de toxina diftérica padronizada e igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos. Inocular volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada uma de quatro cobaias de 250 g a 350 g. Observar os animais por período de 96 horas após a inoculação.

Titulação do soro: distribuir, em uma série de tubos de ensaio, volumes variáveis do soro. Acrescentar volume constante de toxina diftérica padronizada, de maneira que o volume a inocular por animal contenha 1 L+50 (limite morte). Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37°C por 45 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, no mínimo quatro cobaias de 250 g a 350 g. Observar os animais por período de 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Os valores das doses efetivas médias (DE₅₀) da amostra e da antitoxina de referência são determinados mediante método estatístico comprovado que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos ou transformações angulares). Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

AI = atividade imunogênica em UI/ml;

A = DE₅₀ da antitoxina de referência;

B = DE₅₀ da amostra;

C = UI/ml da antitoxina de referência.

No mínimo 2 UI/ml. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

B. Por desafio em cobaia. Comprovar a atividade imunogênica do produto em teste por comparação com toxóide diftérico de referência. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 g a 350 g. Efetuar quatro diluições da amostra em teste com solução de cloreto de sódio a 0,85% (p/V), utilizando fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxóide diftérico de referência. Inocular, por via subcutânea, volume de 1 ml por animal, de cada diluição. Separar um grupo de 12 animais sem inocular, para controle da toxina de desafio. Após 28 dias da inoculação, diluir a toxina diftérica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/V) de peptona, de modo a conter 100 DL₅₀/ml (dose letal

50%) e inocular cada cobaia imunizada, por via subcutânea, com volume de 1 ml da dose desafio de toxina. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluição 1:100 a partir da solução de toxina que contém 100 DL₅₀/ml, utilizando o mesmo diluente. Inocular 1 ml da diluição, por via subcutânea, em cada uma de cinco cobaias. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos na diluição. Nem todos os animais de controle do desafio inoculados devem morrer. Calcular as Doses Efetivas 50% (DE₅₀) da amostra em teste e do toxóide de referência, utilizando método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

AI = atividade imunogênica em UI/ml;

A = DE₅₀ do toxóide de referência;

B = DE₅₀ da amostra;

C = UI/ml do toxóide de referência.

No mínimo 30 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente tetânico. Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprido o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**VACINA ANTIDIFTÉRICA, ANTITETÂNICA
E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)**
Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis adsorbatum

A vacina tríplice (DTP) é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica e suspensão de células inteiras mortas de *Bordetella pertussis*, diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

Componente diftérico: a anatoxina diftérica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*.

Componente tetânico: a anatoxina tetânica purificada cumpre com as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

Componente pertussis: a vacina pertussis é suspensão homogênea de células inteiras mortas de uma ou mais cepas de *B. pertussis* em solução fisiológica. As cepas empregadas na preparação de vacinas são identificadas por registros históricos completos, incluindo sua origem, características de isolamento e todas as provas efetuadas periodicamente para verificar as características das cepas. As cepas devem ser liofilizadas na fase I, contendo pelo menos os aglutinógenos 1, 2 e 3 e mantidas à temperatura máxima de 4 °C.

A produção da vacina se baseia no sistema de lote-semente, os quais devem ter as mesmas características do lote original. O meio de cultura utilizado no cultivo de *B. pertussis* deve permitir a manutenção dos aglutinógenos e da atividade imunogênica. Esse meio não pode aumentar a toxicidade específica da cepa, deve ser livre de proteínas de origem animal, assim como de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. Ao final do cultivo, as bactérias são coletadas, lavadas para remover substâncias derivadas do meio de cultura e ressuspensas em solução fisiológica isotônica. Amostras das coletas individuais são avaliadas quanto a opacidade e pureza bacteriana. A suspensão pode ser inativada pelo aquecimento a 56 °C

por tempo determinado ou destoxificada pela adição de agentes químicos, em condições adequadas de pH, temperatura e tempo de tratamento. Amostras da suspensão são avaliadas quanto à inativação bacteriana, semeando em meio de cultura apropriado, à pureza, identificação, esterilidade e submetidas aos controles que se seguem.

Formaldeído residual. No máximo 200 ppm.

pH. 6,7 a 7,3.

Determinação de atividade imunogênica. No mínimo 4 UI/dose.

Presença de aglutinógeno. Transferir 50 µl da amostra para três lâminas de vidro e adicionar 50 µl de soro monoespecífico de aglutinógenos 1, 2 e 3 sobre as amostras em cada uma das lâminas. Homogeneizar por um minuto e deixar em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra nas três lâminas, no máximo, por cinco minutos. A cepa de *B. pertussis* deve apresentar aglutinação com os três soros monovalentes específicos.

Opacidade. Realizar em período máximo de 15 dias após a preparação da suspensão. Aferir com padrão turbidimétrico distribuído pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (N.I.H) ou equivalente aprovado pela autoridade nacional de controle. É atribuído a este padrão valor de 10⁶ unidades opacimétricas, quando examinado por fotometria, utilizando filtro verde, ao comprimento de onda de 530 nm. Tal grau de opacidade corresponde aproximadamente a 10⁶ bactérias/ml. Colocar 1 ml da amostra em tubo de ensaio e adicionar solução salina fisiológica até opacidade semelhante ao padrão. Comparar visualmente a opacidade contra a preparação de referência de opacidade. A unidade de opacidade (UOp) é determinada pela equação:

$$\text{UOp/ml} = \frac{\text{volume final da amostra diluída} \times 10}{\text{volume inicial}}$$

Deteção de toxina termolábil (toxina dermonecrótica). A inoculação subcutânea da amostra na

zona nual de camundongos lactentes é o método mais sensível para detectar a toxina termolábil. A vacina pertussis não deve conter toxina termolábil biologicamente ativa.

Fator promotor da linfocitose (LPF). São utilizados métodos apropriados, tais como a indução da linfocitose em camundongos para observar o nível de fator ativo na vacina e provas da atividade sensibilizadora da histamina em camundongos.

Toxicidade específica. Diluir a amostra em solução fisiológica para concentração máxima correspondente a 20 UOp/ml. Utilizar dois grupos com, pelo menos, 10 camundongos albinos suíços suscetíveis de 14 g a 16 g. Imediatamente antes da inoculação, determinar o peso total dos animais. Inocular 0,5 ml da amostra diluída, por via intraperitoneal, em cada camundongo do primeiro grupo. Para o segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solução fisiológica contendo a mesma quantidade de agente conservante que o inóculo injetado nos animais do grupo de prova. Determinar o peso total de cada um dos grupos de camundongos no 3º e 7º dia após a inoculação. O produto é considerado atóxico se (a) no 3º dia o peso total do grupo não é menor que seu peso inicial; (b) no 7º dia a média de ganho de peso do grupo inoculado com a amostra não é menor que 60% da média de ganho de peso do grupo controle negativo, e (c) não morrerem mais que 5% dos animais inoculados com a amostra.

A vacina antidifitérica, antitetânica e antipertussis é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxinas difitérica e tetânica e células inteiras mortas de *B. pertussis*. Uma dose individual humana não pode conter mais do que 30 Lf e 25 Lf, respectivamente, para os componentes difitérico e tetânico. Para o componente pertussis, a concentração de bactérias corresponde a 16 bilhões, relativas a 4 unidades internacionais protetoras. Antes do envase, amostras do produto são submetidas aos controles de esterilidade, pH, toxicidade inespecífica, formaldeído residual, timerosal, alumínio, toxicidade específica e determinação de atividade imunogênica para cada componente.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter solução a 10% (p/V). Manter a 37 °C

por aproximadamente 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para identificar cada um dos componentes, difitérico ou tetânico. Ressuspender o precipitado para identificar o componente pertussis. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante.

Componente difitérico. Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Vacina antidifitérica e antitetânica uso infantil adsorvida*.

Componente tetânico. Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

Componente pertussis

A. Transferir 50 µl da amostra em lâmina de vidro e adicionar o mesmo volume do antisoro polivalente de *B. pertussis*. Homogeneizar a mistura com movimentos circulares, por um minuto, e manter o material em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra, no máximo por cinco minutos.

B. A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada como identificação do produto.

CARACTERÍSTICAS

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

Determinação de volume (V.1.2). Cumpra o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Toxicidade específica

Componentes diftérico e tetânico: injetar 5 doses individuais humanas, por via subcutânea, em cada uma de 5 cobaias albinas de 250 g a 350 g. Inocular 5 ml de solução fisiológica em cada uma de 2 cobaias albinas, de mesmo peso, como controle negativo. Os animais não podem apresentar sintomatologia de intoxicação diftérica ou tetânica e pelo menos 80% dos animais inoculados devem sobreviver após 42 dias de observação. Caso o produto não cumpra com os requisitos, repetir o teste, utilizando o mesmo procedimento e critérios de aprovação do teste inicial. Uma segunda repetição será realizada se sobreviverem mais de 50% dos animais no teste inicial e 1ª reteste e nenhum dos animais mortos apresentarem sintomatologia de intoxicação diftérica ou tetânica. Utilizar o dobro do número de animais. O produto cumpre os requisitos de aprovação do teste. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente pertussis: utilizar dois grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços suscetíveis de 14 g a 16 g. Em um dos grupos, inocular em cada animal 0,5 ml da amostra contendo meia dose individual humana, por via intraperitoneal. Para o segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solução fisiológica contendo as mesmas concentrações de agente conservante e adjuvante que o inóculo injetado nos animais do grupo de prova. Determinar o peso total de cada um dos grupos de camundongos no 3º e 7º dia após a inoculação. O produto é considerado atóxico se (a) no 3º dia o peso total do grupo não é menor que seu peso inicial; (b) no 7º dia a média de ganho de peso do grupo inoculado com a amostra não é menor que 60% da média de ganho de peso do grupo controle negativo, e (c) não morrerem mais que 5% dos animais inoculados com a amostra. Além do teste de ganho de peso em camundongos descrito, executar pelo menos um dos seguintes testes complementares para avaliação da toxicidade específica do componente pertussis: ensaio para a detecção de toxina termolábil (dermonecrótica); fator promotor da linfocitose (FPL) e determinação de endotoxina.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Toxicidade inespecífica (V.5.1.3). Pesar os animais individualmente. O peso de cada animal tem que ser superior ao peso inicial, nenhum animal pode morrer ou apresentar qualquer alteração no estado de saúde durante o período de observação. Se o produto não cumprir os requisitos, realizar um reteste, utilizando o mesmo procedimento e critérios do teste inicial.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência aferidos por padrões de referência dos componentes.

Componente diftérico. Proceder à determinação de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina antidiftérica e antitetânica adsorvida uso infantil*.

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 30 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente tetânico. Proceder às determinações de atividade imunogênica, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

A. No mínimo 2 UI/ml.

B. No mínimo 60 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 60 UI/dose individual humana.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Componente pertussis. A atividade imunogênica é determinada pela avaliação comparativa com a vacina de referência padronizada contra o padrão internacional para a vacina antipertussis. Utilizar camundongos albinos suíços suscetíveis de 12 g a 16 g, procedentes de grupo homogêneo de linhagem padronizada. Os animais devem ser preferencialmente do mesmo sexo. Quando de sexos diferentes, deverão ser distribuídos equitativamente. Para cada diluição da amostra e da vacina de referência utilizar, no mínimo, 20 animais. Para controle da dose desafio, separar grupos de pelo menos 10 camundongos.

Imunização dos animais: efetuar três diluições seriadas da amostra e da vacina pertussis de referência em solução fisiológica tamponada, com fator de diluição 5, de modo que as diluições assegurem, respectivamente, proteção de 70% a 80%, 40% a 50% 10% a 20%. Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 ml das diluições em cada um dos camundongos de cada grupo de imunização. Manter os animais dos grupos controle sem inocular. O intervalo entre a imunização e o desafio é de 14 a 17 dias.

116-4 VACINA ANTIDIFITÉRICA, ANTITETÂNICA E ANTIPERTUSSIS ADSORVIDA (DTP)

Desafio: reconstituir uma ou mais ampolas de um lote de *B. pertussis* com solução aquosa contendo peptona de caseína 1% (p/V) e NaCl 0,6% (p/V), pH 7,0 a 7,2.

Semear em tubos de ensaio e placas contendo meio apropriado. Incubar a 35 °C por até 48 horas. Fazer um repique do cultivo em placas e tubos com ágar Bordet-Gengou ou outro apropriado e incubar a 35 °C por 24 horas. Fazer um 2º repique nas mesmas condições descritas e incubar por 18 horas. Os cultivos obtidos nas placas são utilizados para observar as colônias e identificá-las por soroaaglutinação contra antissoro específico para a cepa. Alternativamente, alíquotas da suspensão para o desafio podem ser congeladas e mantidas em nitrogênio líquido e, após o descongelamento e diluição, podem ser utilizadas diretamente como cultivo de desafio. Preparar suspensão, utilizando diluente adequado em que os microrganismos se mantenham viáveis, de modo a conter 10 UOp/ml, por comparação com o 5º padrão internacional de opacidade. A suspensão é então ajustada de maneira que cada dose desafio contenha 100 a 1 000 DL₅₀ (dose letal média) em 30 µl. Inocular a dose desafio em cada camundongo imunizado, por via intracerebral. Para se obter estimativa da DL₅₀, inocular diluições seriadas da dose desafio, por via intracerebral, em cada um dos grupos controle. Cultivar diluição da dose desafio em meio Bordet-Gengou para determinar o número de unidades formadoras de colônia (UFC) contidas na mesma. O valor da dose efetiva média (DE₅₀) da amostra em teste é determinado mediante método de análise estatística comprovado, que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos ou transformações angulares). O teste é válido se a DE₅₀ da vacina está compreendida entre a maior e a menor dose imunizante,

o desvio padrão da DE₅₀ está entre 65% e 156%, a diluição de menor concentração do controle da suspensão de desafio contém entre 10 e 50 UFC/30 µl, a dose de desafio está entre 100 e 1 000 DL₅₀, a DL₅₀ contém no máximo 300 unidades formadoras de colônias e as curvas de resposta às doses do produto e da vacina pertussis de referência não diferem significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ($p \leq 0,05$). A atividade imunogênica é calculada pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
- A = DE₅₀ da vacina pertussis de referência;
- B = DE₅₀ da amostra;
- C = UI/ml da vacina de referência.

No mínimo 4 UI/dose individual humana e no máximo 18 UI/dose individual humana. Se a atividade imunogênica determinada não cumprir os requisitos, o teste pode ser repetido. O produto cumpre os requisitos se a média geométrica dos resultados de dois, três ou quatro ensaios válidos é no mínimo 4 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA BCG

Vaccinum BCG

A vacina BCG liofilizada é uma vacina viva obtida a partir do cultivo do Bacilo de Calmette e Guérin, cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, de inocuidade e eficácia reconhecidas, para conferir proteção ao homem contra a tuberculose. O liofilizado é uma massa bacilar dessecada, com consistência de pó, de cor esbranquiçada ou amarelo pálido que, quando reconstituída, se apresenta ligeiramente turva e de aspecto homogêneo.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente, não podendo ser realizados mais do que oito subcultivos a partir da cepa original. A cepa selecionada deve conservar sua estabilidade e manter seu caráter não-patogênico tanto para o homem quanto para animais de experimentação. Essa vacina deve ser produzida por equipe em boas condições de saúde, que não trabalhe com agentes infecciosos e, em particular, com cepas virulentas de *Mycobacterium tuberculosis*. A bactéria é inoculada em meio de cultura apropriado, isento de substâncias que possam causar reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. Os cultivos e o meio de cultura de cada recipiente são examinados visualmente quanto ao aspecto, apresentando véu bacteriano na superfície e meio de cultura límpido. Os cultivos são transferidos para novo meio e, após crescimento, são testados quanto à esterilidade e avaliados visualmente quanto à transparência do meio e aspecto do véu bacteriano. Após a filtração do véu bacteriano, este é ressuspensionado em meio apropriado e submetido aos testes de respiração bacteriana, opacidade e esterilidade. A suspensão bacteriana é diluída para o número apropriado de doses e, antes de proceder ao envase, o produto é avaliado quanto ao número de unidades formadoras de colônias e esterilidade. O produto é envasado em ampolas ou frascos-ampola de vidro âmbar classe farmacêutica, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Observar por microscopia esfregaço obtido após a reconstituição da vacina e corado pela técnica de Ziehl-Nielsen. São detectados somente bacilos álcool-ácido resistentes. Como complemento, observar a morfologia das colônias semeadas no meio de Lowenstein-Jensen,

utilizado no ensaio microbiológico (unidades formadoras de colônias). As colônias são rugosas, predominantemente espraçadas e não-pigmentadas.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 5,5 a 7,0. Determinar após a reconstituição da vacina com diluente apropriado.

Homogeneidade. Utilizar a lâmina preparada na Identificação para verificar a dispersão dos bacilos na suspensão da vacina por escala de valores que variam de zero a seis. No máximo grau cinco.

Grau	Estado de Agregação
0	Somente bacilos dispersos
1	Predominância de bacilos dispersos; alguns grumos pequenos
2	Predominância de bacilos dispersos; alguns grumos pequenos e médios
3	Bacilos dispersos e grumos pequenos
4	Bacilos dispersos e grumos pequenos e médios
5	Bacilos dispersos e grumos pequenos, médios e grandes
6	Grumos médios e grandes

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Micobactérias virulentas. Reconstituir o conteúdo das ampolas com o diluente recomendado, de forma a se obter 50 doses humanas. Inocular volume de 1 ml em cada uma de seis cobaias por via subcutânea, na região abdominal, do lado direito. Manter os animais em observação por 42 dias. Ao final do período, pesar, sacrificar e necropsiar os animais. Examinar o local da

inoculação, os gânglios regionais, inguinais, axilares, mediastínicos, lombares, portal e demais órgãos, em particular os pulmões, fígado, baço e rins.

Nenhuma cobaia pode apresentar evidência de tuberculose progressiva e, pelo menos, 2/3 dos animais têm que sobreviver ao final do período de observação, com ganho de peso. Repetir o teste de mais que 1/3 dos animais morram ou percam peso.

Reatividade cutânea. Reconstituir uma amostra e preparar diluições 1:10 e 1:100, utilizando o diluente recomendado. Inocular, por via intradérmica, 0,1 ml de cada uma das diluições no flanco esquerdo de quatro cobaias albinas de mesmo sexo, com peso mínimo de 350 g cada. Os animais têm que apresentar reação tuberculínica negativa, bem como não podem ter sofrido tratamento que possa dar falso negativo. Proceder conforme descrito para a vacina de referência, inoculando o mesmo animal no flanco direito. Observar os animais por quatro semanas e realizar leituras semanais do diâmetro das lesões encontradas nos pontos de inoculação. Ao final do período de observação, calcular, para cada diluição correspondente, a média das quatro leituras da vacina e da vacina de referência. A vacina cumpre o requisito se a reação produzida pela amostra é semelhante à da vacina de referência.

ENSAIO MICROBIOLÓGICO

Número de unidades formadoras de colônias (UFC). Reconstituir cinco ampolas da vacina com

diluente recomendado, tendo o cuidado de adicioná-lo suavemente para evitar a formação de espuma. Transferir o conteúdo das ampolas para um único tubo de ensaio, homogeneizar e proceder três diluições, de modo a obter número ótimo de colônias entre 40 e 100. Inocular em meio Lowenstein-Jensen, utilizando cinco tubos para cada uma das duas diluições mais concentradas e 10 tubos para a mais diluída. Vedar os tubos e incubar na posição vertical à temperatura de 37 °C, por quatro semanas. Analisar em paralelo uma amostra da vacina de referência. Os limites são 2×10^6 a 10×10^6 UFC/ml.

TERMOESTABILIDADE

Incubar cinco ampolas da vacina à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder ao *Ensaio microbiológico*. Comparar os resultados obtidos com os das amostras mantidas à temperatura de 2 °C a 8 °C. O número de UFC/ml não pode ser inferior a 20% de UFC/ml da vacina mantida entre 2 °C e 8 °C.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprido o estabelecido na monografia de *Vacina para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA CONTRA HEPATITE B ADN RECOMBINANTE

Vaccinum hepatitis B ADN recombinatum

A vacina contra hepatite B recombinante é uma suspensão de antígeno (HBsAg) purificado da superfície do vírus da hepatite B, adsorvido pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter conservante. Está, também, presente o gene S ou combinação dos genes S e pré-S2 ou dos genes S, pré-S2 e pré-S1. Tem o aspecto de suspensão opalescente que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

A vacina é produzida pela expressão do gene viral codificado para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) em cepa recombinante de leveduras ou em cultura de células suscetíveis. O antígeno produzido cumpre os testes de esterilidade, retenção de plasmídeo e consistência antigênica. No caso de utilização de cultura de células de mamíferos, o antígeno produzido tem que demonstrar ausência de micoplasmas e vírus. Além disso, as células (célula hospedeira em combinação com o vetor de expressão do antígeno) utilizadas na produção são necessariamente procedentes de banco de células aprovado pela autoridade nacional de controle da qualidade.

O antígeno de superfície recombinante (HBsAg) é purificado por vários métodos físico-químicos e formulado em gel de hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio. Os controles citados a seguir são pré-requisitos para a formulação da vacina.

ADN residual. No mínimo 100 pg/dose individual humana.

Proteínas. Determinadas por método apropriado.

Concentração antigênica. Avaliada por método imunológico validado.

Identificação. Avaliada por método imunológico validado.

Pureza. Determinada por comparação com vacina de referência utilizando método adequado como cromatografia líquida ou SDS-PAGE. Apresenta, no mínimo, 95% de proteínas do antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

Íons inorgânicos. Os resíduos de íons inorgânicos, provenientes de sais utilizados no processo de produção, são determinados por métodos adequados.

Esterilidade. Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Soro animal. Se é utilizado soro de origem animal nos processos de produção, o resíduo de soro não é superior a 1 µl/l de vacina.

Outros componentes. Proteínas, lipídeos, ácido nucléico e carboidratos também são determinados.

Antes do envase o produto é submetido a controles de adjuvante, conservante e esterilidade.

A vacina é envasada em recipientes adequados, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas à produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da potência* ou ensaio de eletroforese podem ser utilizados para identificação do produto.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,0 a 7,4.

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo

200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Pirogênicos (V.5.1.2). Cumpre o teste. Injetar 1 ml/kg.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Preparar, no mínimo, três diluições da vacina e de uma vacina de referência em solução isotônica de cloreto de sódio, contendo o adjuvante de alumínio utilizado na vacina. Cada diluição é inoculada por via intraperitoneal, em pelo menos, 10 camundongos BALB/c de haplotipo H-2^a ou H-2^d. Um grupo de animais é inoculado somente com o diluente. Os animais utilizados devem ter o mesmo sexo. Após quatro a seis semanas da inoculação, anestésiar e sangrar todos os animais. Separar individualmente os soros e determinar a presença de anticorpos para o vírus da hepatite B por método imunoenzimático. Registrar o número de animais que demonstram soroconversão em cada diluição e calcular a DE₅₀

(dose efetiva 50%), assim como a potência relativa por um método estatístico adequado. O ensaio é considerado válido se (a) a DE₅₀ encontrada estiver entre a menor e a maior concentração de vacina inoculada nos camundongos; (b) a análise estatística não demonstrar desvio de linearidade e paralelismo; (c) o limite de confiança da potência relativa estiver entre 30% e 300%.

O limite de confiança superior da potência relativa é, no mínimo, 1.

Métodos *in vitro* validados, tais como ensaio imunoenzimático e radio-imunoensaio, utilizando anticorpos monoclonais específicos para antígeno HBsAg, também podem ser utilizados.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO (CCL) FUENZALIDA-PALACIOS MODIFICADA

Vaccinum rabiei ad usum humanum

A vacina contra a raiva uso humano (CCL) Fuenzalida-Palacios modificada é apresentada sob a forma de suspensão opalescente, que contém 2% de tecido nervoso de camundongos lactentes inoculados, por via intracerebral, com cepa de vírus rábico fixo.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente de vírus que deve estar devidamente caracterizado. O lote de vírus semente não pode ter mais de cinco passagens realizadas a partir do lote semente original. Os lotes de vírus são submetidos aos controles de identificação viral, esterilidade e potência infectiva. Além disso, é necessário que a cepa viral demonstre imunogenicidade adequada para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cérebros de camundongos lactentes, isentos de agentes patogênicos e inoculados, no máximo, com 24 horas de vida, cujas mães tenham sido previamente mantidas em observação antes da parturição. A coleta dos cérebros é realizada até 96 horas após a inoculação e o concentrado viral da polpa cerebral é submetido aos controles para identificação viral, potência infectiva e esterilidade.

No processo de produção, é preparada suspensão intermediária de polpa cerebral de concentração conhecida e submetida à centrifugação mínima de 17 000 xg por 10 minutos. O sobrenadante obtido é testado quanto à identificação viral e potência infectiva. A inativação viral é realizada por método validado. Geralmente, emprega-se beta-propiolactona a 1:4 000 ou irradiação por ultravioleta e, após a inativação, a concentração final do produto é ajustada para 2% de tecido nervoso, podendo ser adicionados agentes conservantes. Antes do envase, o produto é submetido aos controles de esterilidade, verificação da inativação viral e pH.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada para a identificação do produto.

CARACTERÍSTICAS

pH (V.2.19). 6,8 a 7,4.

Determinação de volume (V.1.2). Cumpre o teste.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Fenol. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 150 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Nitrogênio protéico (V.3.4.2). Cumpre o ensaio. A concentração de nitrogênio não pode ser superior à do padrão de proteínas.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1 500 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%. Ensaio aplicado quando o produto é apresentado liofilizado.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Verificação da inativação viral. Inocular, por via intracerebral, 10 µl da amostra em, no mínimo, 20 camundongos lactentes (5 a 10 dias) e 30 µl em, no mínimo, 20 camundongos de 21 a 28 dias de 11 a 14 g. Observar os animais inoculados por 21 dias. Durante o período de observação, os animais não podem apresentar sintomas neurológicos ou morte. Se algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder aos testes complementares de imunofluorescência e biológico. Caso o teste biológico seja positivo, proceder ao teste de identificação viral.

Imunofluorescência direta: cortar o cérebro do camundongo sob suspeita de raiva, de maneira que as secções centrais se voltem para cima. Preparar impressões pareadas em lâmina de vidro para microscopia devidamente identificada. Paralelamente, preparar em lâminas devidamente identificadas, impressões para controle utilizando camundongos sabidamente negativo e positivo para raiva, que, respectivamente, servirão de controles negativo e positivo. Deixar secar as lâminas por 30 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C e fixar as impressões em acetona previamente resfriada a - 20 °C, mantendo-as incubadas por duas a quatro horas a - 20 °C. Deixar secar as lâminas à temperatura de 20 °C a 25 °C. Proceder à coloração, circundando as impressões com substância que sirva para reter o conjugado durante o período de incubação. Pode ser empregado o esmalte. Descongelar, no momento do uso, duas alíquotas de diluição de trabalho de conjugado para identificação do vírus rábico (anticorpos contra o vírus rábico marcados geralmente com isotiocianato de fluoresceína) e diluir uma das alíquotas para 1/5 com suspensão a 20% de cérebro de camundongos não infectados (SCN). Diluir a outra alíquota da mesma forma, mas em suspensão a 20% de cérebro de camundongos infectados com vírus rábico (SCI) e homogeneizar. Posicionar a lâmina de forma que sua identificação fique voltada para o lado esquerdo do operador e depositar as misturas sobre as impressões, utilizando pipetas Pasteur distintas. Cobrir a impressão da esquerda com a mistura "conjugado + SCN" e a da direita com a mistura "conjugado + SCI" e incubar em câmara-úmida por 30 minutos a 37 °C. Após incubação, lavar com salina tamponada fosfatada (PBS) pH 7,6 a 8,0 e deixar por 10 minutos em imersão no mesmo diluente. Escorrer o diluente e lavar com água destilada para evitar formação de cristais. Deixar secar e montar com glicerina tamponada pH 8,5 a 9,0 para aumentar a intensidade das fluorescências, colocando lamínula. Examinar em microscópio de fluorescência, em aumento de 100 vezes. Examinar primeiro a impressão controle negativo tratada com a mistura "conjugado + SCN". A SCN é isenta de vírus rábico, logo o conjugado permanece livre para reagir com o antígeno presente na impressão, havendo assim a emissão de fluorescência. Dessa forma, o antígeno será evidenciado como inclusões ou poeira fina de coloração verde. Em seguida, observar a impressão controle positivo tratada com a mistura "conjugado + SCI". O conjugado é adsorvido pelo antígeno presente na SCI, não restando, portanto, conjugado disponível para reagir com o antígeno rábico presente na impressão, não havendo a emissão de fluorescência. O antígeno não será evidenciado nesta impressão. Observar as impressões da lâmina controle negativo nessa mes-

ma ordem. Não deve ser observada fluorescência; após a verificação de que os controles estão satisfatórios, observar as impressões do material em teste; a presença do vírus rábico no material analisado, ou seja, a positividade é constatada quando se observa, na lâmina teste, fluorescência somente na impressão que recebeu a mistura "conjugado + SCN", o que não é verificado na impressão onde foi depositada a mistura "conjugado + SCI"; a ausência do vírus rábico no material examinado, ou seja, a negatividade, é constatada quando não é observada fluorescência.

Ensaio biológico: triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V). Centrifugar a mistura à temperatura de 2 °C a 5 °C por 10 minutos a 1 000xg. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos de 11 g a 14 g, por via intracerebral, em volumes de 10 µl e 30 µl, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e, caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identidade para vírus rábico.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Método de desafio em camundongos: preparar no mínimo três diluições da amostra e da vacina de referência em salina tamponada fosfatada pH 7,6 e inocular, por via intraperitoneal, 0,5 ml de cada diluição em, no mínimo, 18 camundongos albinos suíços de 11 g a 14 g. Reservar 30 animais não-inoculados para o controle de título do vírus desafio. Fazer imunização de reforço inoculando as mesmas diluições em cada grupo de camundongos, sete dias após a primeira imunização. Sete dias após a segunda imunização, executar o desafio, inoculando em cada camundongo volume de 30 µl que contenha de 5 a 50 DL₅₀ de vírus rábico fixo da cepa CVS (*challenge virus standard*), por via intracerebral, de cada camundongo. Preparar duas diluições decimais a partir da diluição de desafio e inocular 30 µl destas diluições e da diluição de desafio, por via intracerebral, nos três grupos de 10 camundongos dos animais não imunizados. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos em cada mistura. Os animais mor-

tos antes do quinto dia após a inoculação não devem ser considerados para o cálculo da atividade imunogênica. Calcular as doses efetivas 50% (DE₅₀) da amostra e da vacina de referência, assim como a DL₅₀ do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

- AI = atividade imunogênica em UI/ml;
- A = DE₅₀ da vacina de referência;
- B = DE₅₀ da amostra;
- C = UI/ml da vacina de referência.

Quando se refere ao valor da atividade imunogênica (UI/ml), deve ser citado o número de DL₅₀ real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a DL₅₀ calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

No mínimo 1 UI/dose individual humana

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA CONTRA RAIVA USO HUMANO

Vaccinum rabiei ad usum humanum

A vacina contra a raiva uso humano é uma suspensão inativada preparada a partir de vírus rábico replicado em cultura de células e pode ser apresentada sob as formas liofilizada ou em suspensão. A vacina liofilizada, após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo apresentar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente de vírus que deve estar devidamente caracterizado. Os lotes são submetidos aos controles de identificação viral, esterilidade e potência infectiva. Além disso, é necessário que a cepa viral demonstre imunogenicidade adequada para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de célula suscetível e controlada quanto à esterilidade, identificação viral e potência infectiva. No processo de produção, é preparada suspensão viral intermediária de concentração conhecida e submetida à centrifugação, purificação e inativação viral por método validado em que, usualmente, se emprega beta-propiolactona a 1:4 000 ou irradiação por ultravioleta. Após a inativação, o produto é concentrado e são realizados testes de esterilidade, inativação viral e atividade imunogênica. A preparação final deve ser isotonicada, podendo conter conservantes e indicador de pH. Antes do envase, o produto é submetido aos controles de esterilidade, atividade imunogênica e conservantes.

A vacina é envasada em recipientes adequados, podendo ser liofilizada, rotulada e submetida aos controles adequados.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada para a identificação do produto.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Fenol. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 150 ppm.

É facultada, ao produtor, a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Nitrogênio protéico (V.3.4.2). Cumpre o ensaio. A concentração de nitrogênio não pode ser superior à do padrão de proteínas.

Timerosal. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1 500 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%. Ensaio aplicado quando o produto é apresentado liofilizado.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

Verificação da inativação viral. Inocular, por via intracerebral, 10 µl da amostra em, no mínimo, 20 camundongos lactentes (5 a 10 dias) e 30 µl em, no mínimo, 20 camundongos de 21 a 28 dias de 11 g a 14 g. Observar os animais inoculados por 21 dias. Durante o período de observação, os animais não podem apresentar sintomas neurológicos ou morte. Se algum animal morrer ou apresentar sintomas neurológicos, proceder aos testes complementares de imunofluorescência e biológico. Caso o teste biológico seja positivo, executar o teste de identificação viral.

Imunofluorescência direta: cortar o cérebro do camundongo sob suspeita de raiva, de maneira que as secções centrais se voltem para cima. Preparar impressões pareadas em lâmina de vidro para microscopia devidamente identificadas. Paralelamente, preparar em lâminas devidamente identificadas, impressões para controle utilizando camundongos sabidamente negativo e positivo para raiva, que, respectivamente, servirão de controles negativo e positivo. Deixar secar as lâminas por 30 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C e fixar as impressões em acetona previamente resfriada a - 20 °C, mantendo-as incubadas por duas a quatro horas a - 20 °C. Deixar secar as lâminas à temperatura

de 20°C a 25°C. Proceder à coloração, circundando as impressões com substância que sirva para reter o conjugado durante o período de incubação. Pode ser empregado esmalte. Descongelar, no momento do uso, duas alíquotas de diluição de trabalho de conjugado para identificação do vírus rábico (anticorpos contra o vírus rábico marcados geralmente com isotiocianato de fluoresceína) e diluir uma das alíquotas, na proporção de 1:5, com suspensão a 20% de cérebro de camundongos não-infectados (SCN). Diluir a outra alíquota da mesma forma, mas em suspensão a 20% de cérebro de camundongos infectado com vírus rábico (SCI) e homogeneizar. Posicionar a lâmina de vidro cuja sua identificação fique voltada para o lado esquerdo do operador e depositar as misturas sobre as impressões, utilizando pipetas Pasteur distintas. Cobrir a impressão da esquerda com a mistura "conjugado + SCN" e a da direita com a mistura "conjugado + SCI" e incubar em câmara-úmida por 30 minutos a 37°C. Após incubação, lavar com salina tamponada fosfatada (PBS) pH 7,6 a 8,0 e deixar por 10 minutos em imersão no mesmo diluente. Escorrer o diluente e lavar com água destilada para evitar formação de cristais. Deixar secar e montar com glicerina tamponada pH 8,5 a 9,0 para aumentar a intensidade das fluorescências, colocando lamínula. Examinar em microscópio de fluorescência, em aumento de 100 vezes. Examinar primeiro a impressão controle negativo tratada com a mistura "conjugado + SCN". A SCN é isenta de vírus rábico, logo o conjugado permanece livre para reagir com o antígeno presente na impressão, havendo assim a emissão de fluorescência. Dessa forma, o antígeno será evidenciado como inclusões ou poeira fina de coloração verde. Em seguida, observar a impressão controle positivo tratada com a mistura "conjugado + SCI". O conjugado é adsorvido pelo antígeno presente na SCI, não restando portanto conjugado disponível para reagir com o antígeno rábico presente na impressão, não havendo a emissão de fluorescência. O antígeno não será evidenciado nesta impressão. Observar as impressões da lâmina controle negativo nesta mesma ordem. Não deve ser observada fluorescência; após a verificação de que os controles estão satisfatórios, observar as impressões do material em teste; a presença do vírus rábico no material analisado, ou seja, a positividade é constatada quando se observa, na lâmina teste, fluorescência somente na impressão que recebeu a mistura "conjugado + SCN", o que não é verificado na impressão onde foi depositada a mistura "conjugado + SCI"; a ausência do vírus rábico no material examinado, ou seja, a negatividade é constatada quando não é observada fluorescência.

Ensaio biológico: triturar o cérebro coletado e preparar suspensão a 10% (p/V) em água destilada estéril contendo soro normal de origem animal a 2% (V/V).

Centrifugar a mistura à temperatura de 2°C a 5°C por 10 minutos a 1 000 xg. Coletar o sobrenadante e inocular em 20 camundongos de 5 a 10 dias e em 20 camundongos de 11 g a 14 g, por via intracerebral, em volumes de 10 µl e 30 µl, respectivamente. Observar os animais por 21 dias e, caso algum animal morra ou apresente sintomas neurológicos, coletar o cérebro e realizar os testes de imunofluorescência direta e, posteriormente, identidade para vírus rábico. O teste cumpre com os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentar sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a caracterização da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de imunofluorescência direta e, posteriormente, no ensaio de identificação para vírus rábico.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

Método de desafio em camundongos: preparar, no mínimo, três diluições da amostra e da vacina de referência em salina tamponada fosfatada pH 7,6 e inocular, por via intraperitoneal, 0,5 ml de cada diluição em, no mínimo, 18 camundongos albinos suíços de 11 g a 14 g. Reservar 30 animais não inoculados para o controle de título do vírus desafio. Realizar imunização de reforço inoculando as mesmas diluições em cada grupo de camundongos, sete dias após a primeira imunização. Sete dias após a segunda imunização, executar o desafio, inoculando em cada camundongo volume de 30 µl, que contenha de 5 a 50 DL₅₀ de vírus rábico fixo da cepa CVS (*challenge virus standard*), por via intracerebral, de cada camundongo. Preparar duas diluições decimais a partir da diluição de desafio e inocular 30 µl destas diluições e da diluição de desafio, por via intracerebral, nos três grupos de 10 camundongos dos animais não-imunizados. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos de cada mistura. Os animais mortos antes do quinto dia após a inoculação não devem ser considerados para o cálculo da atividade imunogênica. Calcular as doses efetivas 50% (DE₅₀) da amostra e da vacina de referência, assim como a DL₅₀ do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão, que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$A1 = \frac{A}{B} \times C$$

Em que

A1 = atividade imunogênica em UI/ml;

A = DE₅₀ da vacina de referência;

B = DE_{50} da amostra;
C = UI/ml da vacina de referência.

No mínimo 2,5 UI/dose individual humana. Quando se refere o valor da atividade imunogênica (UI/ml), deve ser citado o número de DL_{50} real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a DL_{50} calculada e a diluição da dose desafio utilizada.

TERMOESTABILIDADE

Incubar a amostra à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder à *Determinação da ativid-*

de imunogênica. No mínimo 2,5 UI/dose individual humana.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir com o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS INATIVADOS CONTRA POLIOMIELITE

Vaccinum poliomyelitidis inactivatum

A vacina inativada contra poliomielite é constituída de mistura de poliovírus tipos 1, 2 e 3 inativados e apresentada como um líquido transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente. Cada um dos sorotipos presentes não pode ter mais de 10 subcultivos a partir do lote original. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após clarificação da suspensão viral por método adequado, para remoção de resíduos celulares, cada suspensão viral é concentrada e purificada. A suspensão de cada tipo de vírus é identificada, avaliada quanto à esterilidade e concentração de vírus. A inativação de cada suspensão viral é realizada separadamente, por método apropriado. Antes da mistura dos três tipos de poliovírus inativados e da adição de conservante e outras substâncias, cada suspensão de vírus é avaliada quanto à efetividade da inativação. Após a mistura dos três poliovírus e antes do envase, são realizados controles de ausência de partículas infectivas, esterilidade e concentração de conservante.

A vacina é envasada em recipientes adequados, liofilizada, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

A. *Determinação da potência* pode ser utilizada para a identificação do produto.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Nitrogênio protéico (V.3.4.2). No máximo 10 µg/dose.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Utilizar método imunoenzimático de sensibilidade comprovada para avaliação da concentração do antígeno D de cada um dos três sorotipos de poliovírus presentes na vacina. Avaliar vacina de referência em paralelo.

A potência é de, no mínimo, 40 unidades de antígeno D por dose para os poliovírus tipo 1, 8 unidades para o tipo 2 e 32 unidades para o tipo 3.

EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA CAXUMBA

Vaccinum parotiditis vivum

A vacina contra caxumba é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após a reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de vírus utilizada ou cinco lotes consecutivos da vacina não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus da caxumba. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado, para remoção de resíduos celulares, são adicionadas algumas substâncias estabilizadoras, que comprovadamente não alteram a eficácia e segurança do produto. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e de proteínas derivadas de soro animal utilizado.

A vacina é envasada em recipientes adequados, liofilizada, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus da caxumba. Incubar a 36 °C por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de 36 °C por 10 dias. Utilizar como controle cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não-inoculada, que apresentam, ao final do teste, presença e ausência de efeito citopatogênico, respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células identifica o vírus vacinal.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder à determinação ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina e uma amostra da vacina de referência a intervalos de, no mínimo, 1 log₁₀, em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células Vero em suspensão e incubar à temperatura de 36 °C por 10 dias. Observar as culturas de células quanto à presença ou ausência de ECP e calcular o título da vacina pelo método estimativo de Spearman & Karber. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID₅₀ (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle da cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina seja, no máximo, 0,5 log₁₀ CCID₅₀; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo, 0,5 log₁₀ CCID₅₀ do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina é, no mínimo, 10^{3,7} CCID₅₀/dose. Caso não cumpra o requisito, repetir a determinação. A potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

Pode ser empregado, também, o método de unidades formadoras de "plaque" (UFP). O valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de CCID₅₀.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação da potência*. Incubar amostra da vacina a 37 °C, por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina não pode perder mais que 1 log₁₀ CCID₅₀/dose, em relação ao título da vacina conservada em condições adequadas de temperatura. Não pode, também, ter título inferior ao requisito de potência do produto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA CAXUMBA, RUBÉOLA E SARAMPO

Vaccinum parotiditis et rubellae et morbillorum vivum

A vacina é constituída de mistura dos vírus vivos atenuados da caxumba, da rubéola e do sarampo e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

Cada componente viral presente na vacina é produzido em separado, conforme descrito nas monografias específicas.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume mistura de soros contendo anticorpos neutralizantes para os vírus da caxumba, da rubéola e do sarampo. Manter por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °C, inocular em cultura de células suscetíveis e manter por 10 dias. Como controle do teste, cultura de células inoculada com a vacina não-neutralizada com a mistura de soros contendo anticorpos para os três tipos de vírus, e outra não-inoculada, devem apresentar presença e ausência de efeito citopatogênico, respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células inoculadas com a mistura da vacina mais anticorpos, identifica o produto.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vaci-

na de referência, em intervalos de, no máximo, 1,0 \log_{10} em meio de cultura adequado. Para titulação de cada tipo de vírus, adicionar a cada diluição da vacina, igual volume de anti-soro específico heterólogo, conforme o esquema seguinte:

vírus a titular	soro
Caxumba	anti-sarampo
Rubéola	anticaxumba
Sarampo	anticaxumba

Manter as misturas por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °C para a devida neutralização. Inocular cada diluição em 10 orifícios da microplaca contendo a suspensão de células suscetíveis. Para titulação do vírus da caxumba e do vírus do sarampo, a inoculação é realizada em células Vero, enquanto que, para a rubéola, em células RK-13. Incubar as microplacas contendo células Vero a 36 °C por 10 dias e as microplacas contendo células RK-13 à temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 dias. Observar as culturas de células quanto à presença ou ausência de ECP e calcular os títulos de cada vírus presente na vacina, segundo o método estimativo de Spearman & Karber. A potência de cada vírus é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID₅₀ (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio, o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina seja, no máximo, 0,5 \log_{10} CCID₅₀ para cada tipo de vírus; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo, 0,5 \log_{10} CCID₅₀ do seu título médio para cada tipo de vírus; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina é, no mínimo, 10^{3.7} CCID₅₀/dose para o vírus da caxumba e 10^{3.0} CCID₅₀/dose para os vírus do sarampo e da rubéola. Caso o produto não cumpra os requisitos de potência, o ensaio é repetido para o(s) tipo(s) de vírus em que não foi obtido o título limite para aprovação. A potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

O método de unidades formadoras de "plaque" (UFP) também pode ser empregado, e o valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de $CCID_{50}$.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação da potência*. Incubar uma amostra da vacina a 37 °C por sete dias e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina não pode perder mais que 1 \log_{10} $CCID_{50}$ /dose, em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura, para cada tipo

viral. Além disso, não pode ter título inferior ao estabelecido para aprovação da determinação da potência. Caso não cumpra os requisitos, repetir o teste e o título final é a média dos dois testes realizados.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA FEBRE AMARELA

Vaccinum febris flavae vivum

A vacina contra febre amarela é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após a reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente primário da estirpe 17D, do qual, por meio de passagens em ovos embrionados de galinha SPF (livre de microrganismos contaminantes), se origina o lote-semente secundário. Esse lote deve ser avaliado quanto à neurovirulência em macacos suscetíveis e não pode apresentar microrganismos estranhos. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano.

A replicação do vírus é realizada em ovos embrionados de galinha, livre de patógenos específicos, ou em cultura de células suscetíveis. A suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e nitrogênio protéico. Se a produção da vacina ocorrer em ovos embrionados, 2% e não menos que 20 ovos são separados para controle. Ao final da produção da vacina, estes ovos não-infectados com a cepa vacinal têm que demonstrar ausência de patógenos específicos para aves.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

A vacina, quando neutralizada com soro contendo anticorpo específico para o vírus da febre amare-

la, inibe a formação de unidades formadoras de "plaque" (UFP) em células suscetíveis conforme descrito em *Determinação de potência*.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICO

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Pelo menos dois frascos de vacina liofilizada e um de vacina referência são submetidos ao método de unidades formadoras de "plaque" (UFP). Diluir a vacina aplicando-se fator 4 e inocular cada diluição em, pelo menos, três orifícios em placa de seis orifícios contendo monocamada de células Vero previamente semeadas. A concentração da linhagem celular pode variar de 150 000 a 300 000 células por ml, conforme o dia de sua utilização. Após adsorção por período de 90 minutos à temperatura de 36 °C, em ambiente de CO₂ a 5%. Os inoculos são retirados e um meio de cultura, contendo agarose ou carboximetilcelulose em concentração adequada, é adicionado. As células são incubadas por cinco a sete dias, à temperatura de 36 °C, em ambiente de CO₂ a 5%. Após o período de incubação, retirar o meio de crescimento, fixar as células com formaldeído e corar com um corante vital.

A potência da vacina é calculada pela média do número de plaques de, pelo menos, duas diluições e o resultado, expresso em log₁₀ UFP/dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log₁₀ UFP; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log₁₀ UFP do seu título médio; (d) o número de UFP seja decrescente em relação às diluições crescentes.

A potência em UFP/dose tem que ser equivalente a 1 000 DL₅₀ em camundongos. Caso a amostra não cumpra com os requisitos, repetir a determinação. A potência da vacina é a média geométrica das duas determinações realizadas.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação de potência*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias a 36 °C e analisar conforme descrito em *Determinação de potência*. A vacina não pode perder mais que 1 log₁₀ UFP em relação ao título

determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Além disso, não apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA RUBÉOLA

Vaccinum rubellae vivum

A vacina contra rubéola é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada ou cinco lotes consecutivos da vacina, não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus da rubéola. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e proteínas derivadas do soro animal utilizado no cultivo.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas a critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar a igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus da rubéola. Incubar por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °C. Após a incubação, inocular a mistura da vacina com o soro em cultura de células suscetíveis e manter por 12 dias à temperatura de 32 °C a 33 °C. Como controle, uma cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não-inoculada, respectivamente, tem que apresentar presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP). A ausência de ECP na cultura de células identifica o vírus vacinal.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir em intervalos de, no máximo, 1 log₁₀ duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células RK13 em suspensão e incubar à temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título da vacina pelo método estimativo de Spearman & Karber. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expresso em CCID₅₀ (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log₁₀ CCID₅₀; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log₁₀ CCID₅₀ do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência é de, no mínimo, 10^{3,0} CCID₅₀/dose. Caso a amostra não cumpra os requisitos, repetir o teste. A potência é a média das duas determinações realizadas.

O método de unidades formadoras de "plaque" (UFP) também pode ser empregado e seu valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de CCID₅₀.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação da potência*. Incubar amostra à temperatura de 37 °C por 7 dias e proceder conforme estabelecido na *Determinação da potência*. A vacina não pode perder mais que 1 log₁₀ CCID₅₀ em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas. Além disso, não pode ter título inferior ao preconizado para aprovação da *Determinação da potência*. Caso não cumpra o requisito, repetir o teste e o título final é a média dos dois ensaios realizados.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA DE VÍRUS VIVOS CONTRA SARAMPO

Vaccinum morbillorum vivum

A vacina contra o sarampo é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada, ou cinco lotes consecutivos da vacina, não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus do sarampo. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão de vírus é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que comprovadamente não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e de proteínas derivadas do soro animal.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus do sarampo. Incubar a 36 °C por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de 36 °C por sete dias. Utilizar como controle uma cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não-inoculada que apresentam, ao final do teste, presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP), respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células identifica o vírus vacinal.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Umidade residual. Proceder como descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder como descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência em intervalos de, no máximo, 1 log₁₀ em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células Vero em suspensão. Incubar por 10 dias a 36 °C. As culturas de células são observadas quanto à presença ou ausência de ECP, e o título da vacina é calculado segundo o método estimativo de Spearman & Karber. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID₅₀ (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose.

Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log₁₀ CCID₅₀; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log₁₀ CCID₅₀ do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina tem que ser, no mínimo, 10^{3,7} CCID₅₀/dose para a cepa Biken Cam e 10^{3,0} CCID₅₀/dose para as demais cepas. Caso não cumpra os requisitos, repetir a determinação e a potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

O método de unidades formadoras de "plaque" (UFP) pode ser, também, empregado e seu valor de

potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de $CCID_{50}$.

ratura. Também não pode apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à determinação da potência. Incubar uma amostra da vacina a 37 °C, por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a *Determinação da potência* do produto. A vacina não pode perder mais que 1 \log_{10} $CCID_{50}$ em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de tempe-

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINA ORAL CONTRA POLIOMIELITE TIPOS 1, 2, 3

Vaccinum poliomyelitis perorale typus 1, II, III

A vacina oral contra poliomielite consiste de mistura de poliovírus atenuados tipos 1, 2 e 3. É apresentada como suspensão aquosa homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de cada um dos sorotipos de vírus não pode ter mais de três subcultivos a partir do lote original, não podendo induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis aos três tipos de poliovírus. A cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano.

A replicação de cada um dos três poliovírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia do produto são adicionadas. Antes do envase, cada suspensão viral purificada é avaliada quanto à identificação, concentração viral, consistência da característica viral e neurovirulência em macacos suscetíveis.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

IDENTIFICAÇÃO

Diluir a amostra, adicionar igual volume de mistura de soros antipoliovírus 1, 2, 3 e incubar a 35 °C durante 1 a 3 horas. Após a incubação, inocular a mistura em células suscetíveis e incubar à temperatura de 35 °C por 7 dias. Como controle, utilizar cultura de células inoculada com a diluição da vacina e outra não inoculada que apresentam, respectivamente, presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP). A ausência de ECP na cultura de células inoculada com a mistura de vacina e soros antipoliovírus identifica os vírus vacinais.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Diluir em meio de cultura adequado duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência. O intervalo entre as diluições é de, no máximo, 0,5 log₁₀, e as amostras são diluídas separadamente. Para a determinação de cada tipo de poliovírus, adicionar volumes iguais de cada diluição da vacina à mistura apropriada de soro antipoliovírus. Assim, para a determinação do poliovírus tipo 1, adicionar as diluições da amostra à mistura de soros antipólio tipos 2 e 3; para o poliovírus tipo 2, adicionar as diluições à mistura de soros antipólio tipos 1 e 3 e, para o poliovírus 3, adicionar as diluições da vacina à mistura de soros antipólio tipos 1 e 2. Para a determinação do vírus total, adicionar volumes iguais de cada diluição da vacina ao meio de cultura utilizado na diluição. Incubar por 1 a 3 horas à temperatura de 35 °C a 36 °C. Após a incubação, inocular cada diluição da vacina em, no mínimo, oito orifícios de microplaca contendo a suspensão de células Hep2_C. Incubar as microplacas a 35 °C por 7 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título de cada sorotipo pelo método estimativo de Sperman & Karber.

A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID₅₀ (dose 50% infectante em cultura de células) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log₁₀ CCID₅₀ para cada sorotipo; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log₁₀ CCID₅₀ do título médio de cada sorotipo; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência é, de, no mínimo, 10^{5,8} para o poliovírus tipo 1, 10^{4,8} para o poliovírus tipo 2 e 10^{5,5} para o

poliovírus tipo 3. Caso a amostra não cumpra os requisitos, repetir o teste para o(s) tipo(s) de vírus em que a potência estiver abaixo do valor mínimo especificado. A potência é a média das duas determinações realizadas.

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Determinação da potência*. Incubar duas amostras da vacina à temperatura de 37 °C por 48 horas e determinar o conteúdo total de vírus (tipo 1 + tipo 2 + tipo 3), utilizando o método descrito em *Determinação da potência*. A vacina não pode perder mais que 0,5 log₁₀

CCID₅₀ em relação ao título do vírus total determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Caso não cumpra o requisito, repetir o teste. O título final é a média dos dois ensaios realizados.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

VACINAS PARA USO HUMANO

Vaccina ad usum humanum

As vacinas para uso humano são medicamentos, via de regra, de caráter profilático, capazes de induzir imunidade específica diante de um agente infeccioso. Sua eficácia e segurança devem ser comprovadas por meio de estudos aprovados pela autoridade nacional de controle de qualidade.

As vacinas podem ser constituídas por microrganismos inativados, microrganismos atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigênicas. Os métodos empregados para preparação de vacinas dependem de cada tipo de produto e devem obedecer às normas de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos.

Durante os processos de produção das vacinas, algumas substâncias, como estabilizantes, adjuvantes e conservantes, podem ser adicionadas. No produto final, concentrações muito baixas de antibióticos são permitidas, com exceção de estreptomomicina e de penicilina e seus derivados. Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro. Se albumina humana for usada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

VACINAS BACTERIANAS

As vacinas bacterianas são produzidas em meios líquidos ou sólidos, utilizando cepas adequadas e constituem bactérias inativadas, bactérias atenuadas (vivas) ou seus componentes antigênicos. Apresentam-se sob a forma de um líquido incolor ou com diferentes graus de opacidade ou liofilizadas.

Para preparação dessas vacinas, podem ser utilizadas tanto a totalidade dos microrganismos cultivados em meios de cultura adequados, quanto frações desses agentes microbianos. As vacinas inativadas devem ser preparadas por métodos físicos ou químicos, que não destruam sua capacidade antigênica, enquanto que vacinas de bactérias vivas são produzidas com cepas atenuadas, capazes de induzir imunidade diante de microrganismo da mesma espécie ou espécie antigenicamente relacionada.

TOXÓIDES BACTERIANOS

Os toxóides bacterianos são toxinas destoxificadas por tratamentos físico-químicos que, apesar de perderem sua capacidade tóxica, mantêm a atividade imunogênica. A produção se baseia no sistema de lote-semente de cepas de microrganismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxóides podem ser apresentados sob a forma líquida ou liofilizada e, em ambos os casos, podem ser purificados ou adsorvidos. Os adsorvidos se apresentam sob a forma de suspensão opalescente de coloração branca ou ligeiramente acastanhada e podem formar sedimento no fundo do recipiente de envase.

VACINAS VIRAIS

As vacinas virais consistem em suspensão de vírus atenuados, inativados ou frações deles, podendo apresentar-se sob a forma liofilizada ou suspensão. Concentrações muito baixas de antibióticos podem estar presentes, exceto estreptomomicina, penicilina e seus derivados. O produto não pode conter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro de origem animal. Se albumina humana for utilizada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada deve demonstrar imunogenicidade adequada, bem como ser segura ao ser humano. A replicação da cepa viral vacinal é obtida em sistema hospedeiro (animais, embriões de aves ou cultura de células) apropriado e as metodologias de produção estão indicadas nas monografias de cada produto.

No caso de utilização de cultura de células de mamíferos para replicação do vírus vacinal, separar para controle, 5% ou 500 ml, o que for maior em volume. Ao final da produção da vacina, essas culturas de células não podem apresentar efeito citopatógeno (ECP). Além disso, alíquotas do meio de cres-

cimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de microrganismos contaminantes (fungos, bactérias e micoplasmas). As células devem demonstrar, também, ausência de outros agentes contaminantes, principalmente vírus provenientes da espécie animal, da qual a cultura de célula foi derivada, por meio de ensaio de hemadsorção com hemácias de cobaias e inoculação em culturas de células, animais de laboratório e ovos embrionados.

Caso a cultura de célula utilizada seja de linhagem primária de embrião de aves, além dos controles mencionados no parágrafo anterior, as granjas fornecedoras dos ovos devem demonstrar condições adequadas de produção em ambientes isentos de patógenos específicos. Regularmente, as aves são monitoradas quanto a infecções causadas por retrovírus, vírus de Newcastle, vírus parainfluenza, vírus da varíola, vírus da encefalomielite, vírus da laringotraqueíte, vírus da reticuloendoteliose, vírus de Marek, adenovírus, vírus influenza, micobactérias, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* dentre outros agentes patogênicos de aves.

No caso da cultura de célula utilizada ser de linhagem primária de rim de coelho (*Oryctolagus cuniculus*), além dos controles mencionados no terceiro parágrafo, os coelhos devem ser criados em condições adequadas de controle microbiológico e monitorados regularmente quanto a infecções causadas por fungos, bactérias e vírus, como coccidiose, mixomatose, varíola, fibromatose, herpesvírus, tuberculose, *Nosema cuniculi*, toxoplasmose, dentre outras infecções causadas por microrganismos que ocorrem naturalmente em coelhos. Enquanto que, para utilização de cultura de células de linhagem primária de rim de macaco, os animais têm que ser saudáveis e nunca terem sido utilizados para outras finalidades. Os animais, antes de terem seus rins retirados, devem ser mantidos em quarentena por período de não menos que 6 semanas e demonstrar estar livres de anticorpos para o vírus B (*herpes vírus*) e para o vírus da imunodeficiência.

Se são utilizadas células diplóides humanas ou células de linhagem contínua, elas têm que ser procedentes de um banco de células certificado pela autoridade do controle nacional e demonstrar ausência de microrganismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorogênicas e são identificadas quanto à espécie de origem. O número de passagens das células diplóides humanas não pode ultrapassar a dois ter-

ços de seu número máximo de passagem e seu cariótipo tem que ser normal. Quando a vacina é produzida em células de linhagem contínua, o "pool" de vírus deve ser purificado por um processo que comprove que, no produto final, o ADN residual é inferior a 100 pg por dose.

O soro e a tripsina empregados no preparo da cultura de célula devem ser isentos de microrganismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiforme bovina.

VACINAS COMBINADAS

As vacinas combinadas constituem-se de mistura de dois ou mais antígenos diferentes e podem ser apresentadas sob a forma liofilizada ou de suspensão. Esses imunobiológicos podem possuir em sua formulação, microrganismos atenuados, microrganismos inativados, substâncias produzidas por eles e frações antigênicas. O processo de produção e controle da qualidade deve obedecer ao mencionado na monografia específica de cada produto presente nesta vacina.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito na monografia específica.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio

Método 1. Por espectrometria de absorção no visível (V.2.14). Transferir para balão de Kjeldahl 1 ml da amostra e adicionar 2 ml de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com solução tampão acetato. Transferir 2 ml desta solução para balão volumétrico de 50 ml e adicionar 2 ml de solução recém-preparada de ácido tioglicólico a 1% (V/V). Deixar em repouso por 2 minutos, adicionar 15 ml do reagente de aluminon e aquecer em banho-maria (100 °C) por 15 minutos. Resfriar, adicionar 10 ml da solução tampão carbonato e completar o volume com água bidestilada.

Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. As leituras da amostra e dos padrões são realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 530 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a concentração de alumínio (III) na amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear. O resultado deve ser expresso em mg de alumínio (III) por dose.

Método II. Por *espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Transferir para balão de Kjeldahl 2 ml da amostra e adicionar 4 ml de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 ml e completar o volume com água bidestilada. Em paralelo, preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra e curva de calibração de alumínio com as concentrações de 20, 40, 60 e 80 ppm. Adicionar à amostra, às soluções padrão e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final concentração de 2 000 ppm de potássio. Determinar a concentração de alumínio (III) da amostra em espectrofotômetro de absorção atômica no comprimento de onda de 309,3 nm, abertura da fenda 0,2 nm, corrente da lâmpada para alumínio de 10 mA e chama de óxido nítrico/acetileno.

Fenol. Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 e 30 ppm. Adicionar 5 ml de tampão borato pH 9,0, 5 ml da solução de 4-aminofenazona a 0,1% (p/V) e 5 ml de solução aquosa de ferricianeto de potássio a 5% (p/V). Em paralelo, preparar branco e curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias da amostra e dos padrões no comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação, utilizando o branco para zerar o aparelho. Utilizar a leitura dos padrões para construir a curva de calibração. Determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Adicionar, a 1 ml da amostra, lentamente e com agitação, 3 ml de ácido tricloroacético 2,5% (V/V). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2 000xg por 10 minutos e transferir o sobrenadante para tubo de ensaio. Em paralelo, preparar curva de calibração de formaldeído com as concentrações de 2,5, 5, 7,5, 10 µl/ml, sendo o volume de 4 ml/tubo. Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. Adicionar 4 ml de reagente de Hantzsch a cada um dos seis tubos de ensaio preparados anteriormente, deixar em banho-maria a 58 °C por cinco minutos e resfriar. Reali-

zar, imediatamente, as leituras de absorvâncias da amostra e dos padrões, no comprimento de onda de 412 nm, utilizando o branco para zerar o aparelho. As leituras dos padrões são utilizadas para construção da curva de calibração. A concentração de formaldeído residual na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

Nitrogênio protéico (V.3.4.2). Cumpre o ensaio.

Timerosal

Método I. Por *espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14). Transferir 0,5 ml da amostra para funil de separação, acrescentar 4,5 ml de água bidestilada e 5 ml de solução de ácido sulfúrico 0,5 M. Adicionar 15 ml de ditizona solução diluída e agitar por cinco minutos. Recolher a parte orgânica, lavá-la com 10 ml de solução de hidróxido de amônio 0,013 M e, em seguida, com 10 ml de solução de ácido acético a 15% (V/V), agitando ao final de cada lavagem. Filtrar a fase orgânica através de papel filtro, caso ocorra opalescência. Preparar curva de calibração diluindo em água bidestilada solução padrão de timerosal, contendo 200 ppm, para concentrações de 50, 100 e 150 ppm. Transferir 0,5 ml de cada concentração para três funis de separação individuais e proceder ao mesmo tratamento descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando 0,5 ml de água bidestilada no lugar da amostra. As absorvâncias da amostra e dos padrões são lidas no comprimento de onda de 480 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. As leituras dos padrões são utilizadas para construir a curva de calibração e a concentração de timerosal na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

Método II. Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Transferir, quantitativamente, 1 ml da amostra para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 0,5 ml de ácido nítrico e completar o volume com água bidestilada. Preparar branco com água bidestilada. A partir de solução estoque de 1 000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação contendo solução de permanganato de potássio. Determinar a absorvância a 253,6 nm em espectrofotômetro de absorção atômica com fonte de energia com lâmpada (6 mA) de cátodo ôco de mercúrio, fenda H07 e nitrogênio como gás de arraste.

Umidade residual. Transferir para pesa-filtro previamente dessecado e tarado, 80 mg da amostra. Manter a amostra por 3 horas em atmosfera de

pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso de, não menos, que três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (V.2.20.1), também, pode ser utilizado.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Endotoxinas bacterianas. Proceder conforme descrito na monografia específica.

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste. A amostragem utilizada é de, no mínimo, 0,4Vn, onde "n" corresponde ao número total de ampolas ou frasco-ampolas do lote final. Não havendo presença de microrganismos ao final do teste, o mesmo é considerado satisfatório. Em caso de crescimento microbiano, o teste é repetido até duas vezes, utilizando para a 1ª repetição a mesma amostragem usada no teste inicial e para a 2ª repetição o dobro das amostras.

Interpretação dos resultados:

teste (0,4Vn)	1ª repetição (0,4Vn)	2ª repetição (0,8Vn)	resultado
-			satisfatório
+	-		satisfatório
+	+		insatisfatório*
+	+	-	satisfatório**
+	+	+	insatisfatório***

* mesmo microrganismo isolado no ensaio e 1ª repetição

** diferentes microrganismos isolados no ensaio e 1ª repetição

*** presença de qualquer microrganismo

Pirogênicos. Proceder conforme descrito na monografia específica.

Toxicidade inespecífica. Proceder conforme descrito na monografia específica.

DETERMINAÇÃO DA POTÊNCIA

Proceder conforme descrito na monografia específica.

TERMOESTABILIDADE

Proceder conforme descrito na monografia específica.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante da vacina, tendo como base evidências experimentais aprovadas pela autoridade de controle nacional.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Reagente de aluminon

Preparação – Misturar com agitação as soluções A e B. A mistura deve estar completamente límpida quando fria. Armazenar em frasco de polietileno, protegida da luz.

Solução A: dissolver 250 g de acetato de amônio em 500 ml de água bidestilada. Adicionar 40 ml de ácido acético glacial, 0,5 g de aluminon dissolvido em 50 ml de água bidestilada, 1 g de ácido benzóico dissolvido em 150 ml de 2-propanol e 225 ml de 2-propanol. Completar o volume para 1 000 ml com água bidestilada.

Solução B: dissolver 5 g de gelatina em 125 ml de água bidestilada quente e misturar com 250 ml de água bidestilada fria. Filtrar e completar a 500 ml com água bidestilada.

Ditizona solução concentrada

Preparação – Dissolver 0,1 g de ditizona em 150 ml de tetracloreto de carbono, com agitação constante, por período de quadro a seis horas, protegendo da luz. Filtrar a solução em funil de separação e extrair a fase orgânica com porções de 50 ml de solução de hidróxido de amônio a 0,075 M. Repetir este procedimento até que a solução amoniacal deixe a fase orgânica com coloração amarelo-alaranjada. Misturar os extratos aquosos em funil de separação e extrair a fase orgânica com duas porções de 2 ml de tetracloreto de carbono, desprezando-as. Adicionar 200 ml de tetracloreto de

carbono à fase aquosa e acidificar com 10 ml de ácido sulfúrico 0,5 M. Coletar a fase orgânica e armazenar em frasco âmbar, contendo 10 ml de água desionizada e 1 ml de ácido sulfúrico 0,5 M.

Ditizona solução diluída

Preparação – Diluir a solução concentrada de ditizona na proporção de 1:50 com tetracloreto de carbono.

Reagente de Hantzach

Preparação – Dissolver 150 g de acetato de amônio em 500 ml de água destilada contendo 3 ml de ácido acético e 2 ml de acetilacetona. Completar o volume para 1 000 ml e guardar a solução em frasco âmbar.

XII.4 TAMPÕES

Tampão borato – pH 9,0

Preparação – Misturar 1 000 ml da *solução A* com 420 ml da *solução B*.

Solução A: dissolver 6,18 g de ácido bórico em solução de cloreto de potássio 0,1 M SV e completar volume para 1 000 ml com a mesma solução.

Solução B: dissolver 2 g de hidróxido de sódio e completar o volume para 500 ml.

Tampão acetato

Preparação – Dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 ml de água bidestilada e adicionar 0,5 ml de ácido clorídrico 25% (p/V). Completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

Tampão carbonato

Preparação – Dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 ml de solução diluída de amônia (diluir 17,5 ml de hidróxido de amônia a 9,5%-10,5% com 32,5 ml de água bidestilada) e completar o volume para 100 ml com água bidestilada.

**TEXTO QUE SUBSTITUI O PUBLICADO,
ANTERIORMENTE, NA PARTE I**

V. 4 MÉTODOS DE FARMACOGNOSIA

V.4.1 PREPARO DE MATERIAL VEGETAL PARA OBSERVAÇÃO E ESTUDOS HISTOLÓGICOS

V.4.1.1 AMOSTRAGEM QUALITATIVA

A identidade, pureza e qualidade de um material vegetal devem ser estabelecidas mediante detalhado exame visual, macroscópico e microscópico. Sempre que possível, o material vegetal deve ser comparado com matéria-prima autêntica, oriunda de amostra perfeitamente identificada na Farmacopéia. A amostra que não for semelhante em cor, consistência, odor e sabor deve ser descartada, por não apresentar os requisitos mínimos especificados nas monografias. A identificação macroscópica das drogas, quando inteiras, é baseada na forma, tamanho, cor, superfície, textura, fratura e aparência da superfície de fratura. Em consequência dessas observações serem subjetivas e existirem adulterantes muito parecidos, é necessário realizar, ao mesmo tempo, análises microscópica e físico-química da amostra. A inspeção microscópica é indispensável quando o material estiver rasurado ou em pó.

Tamanho

Medidas de comprimento, largura e espessura devem coincidir com aquelas citadas nas monografias. Frutos e sementes pequenos exigem uma amostra igual a 10 e posteriores cálculos da média e do desvio padrão.

Cor

Examinar a matéria-prima, antes de qualquer tratamento, à luz do dia ou sob lâmpadas de comprimento de onda similares aos da luz do dia. A cor da amostra deve ser comparada com o material de referência.

Superfície, textura e fratura

Examinar a matéria-prima antes de qualquer tratamento. Quando necessário, utilizar lente de 6 até 10 aumentos. Quando indicado na monografia, umedecer com água ou reagente especificado para observar características da superfície de fratura. Tocar o material para verificar se é macio ou duro, dobrar e partir o material para a obtenção de informações quanto à fragilidade e aparência da fratura, se é fibrosa, lisa, rugosa, granulada, entre outras.

Odor

Antes de verificar o odor do material, certificar-se de que não existe risco. Colocar uma pequena amostra na palma da mão ou em recipiente de vidro e inalar devagar e repetidamente. Se o odor for indistinto, pressionar parte do material entre os dedos e inalar novamente. Quando a monografia indicar material tóxico, colocar um pouco de material esmagado em água quente. Primeiramente, determinar a intensidade do odor: nenhum, fraco, distinto ou forte e, a seguir, a sensação causada pelo odor: aromático, frutoso, mofado ou rançoso. Quando possível, é importante a comparação do odor com substância definida, como, por exemplo, hortelã-pimenta deve ter odor similar ao mentol e cravo-da-índia, similar ao eugenol.

Sabor

Testar o sabor apenas quando exigido na monografia.

V.4.1.2 PREPARAÇÃO DO MATERIAL PARA ANÁLISE MICROSCÓPICA

Amolecimento do material

Como normalmente os órgãos e tecidos vegetais empregados se apresentam secos, para serem observados ao microscópio, é conveniente primeiro amolecê-los mediante tratamento com água quente ou outro método indicado. O tempo necessário para o amolecimento de cada órgão vegetal varia de acordo com a sua textura. Tratando-se de órgão recém-colhido, apenas os de consistência mais firme necessitam de tal tratamento.

Método de hidratação para materiais secos

Colocar a amostra em solução de hidratação, preparada com 5 partes de água, 4 partes de etanol, uma parte de glicerina e 5 gotas de detergente comercial para cada 200 ml de solução, em estufa a 60 °C, no mínimo por 48 horas.

Execução dos cortes

Uma vez amolecidos, proceder à preparação dos cortes dos órgãos vegetais a serem observados. Os cortes podem ser realizados com o auxílio de objeto cortante como navalha, lâmina de barbear ou bisturi. Incluir a amostra em material adequado que permita fixar o fragmento, a fim de ser seccionado. Cortes melhores e mais precisos podem ser obtidos com o emprego de micrótomos. Há, basicamente, três tipos de micrótomos: os de congelamento, usados para os materiais mais frágeis; os rotativos, para cortes em série de material incluído em parafina; e os de guia, para aqueles materiais mais resistentes, como ramos, partes de caules e de raízes. Neste último caso, um método relativamente fácil de preparo do material a ser cortado consiste em sua inclusão em macrogol solúvel em água ou em historresina.

Inclusão do material em parafina

- Ferver a amostra (quando seca) para amolecer e retirar o ar;
- desidratar a amostra em série de álcool diluído em água: 50, 70, 80, 96% e, por último, em etanol absoluto (materiais lenhosos exigem maior espaço de tempo em cada uma das soluções hidroalcoólicas);
- transferir a amostra para mistura de etanol absoluto e xilol na proporção 3:1 (p/V) e, a seguir, para 1:1 e 1:3;

- transferir a amostra para xilol puro;
- transferir a amostra para xilol em parafina na proporção 1:1, mantendo-a em estufa;
- transferir a amostra para parafina aquecida, para que ocorra a infiltração, mantendo-a na estufa até que permaneça depositada no fundo do recipiente;
- emblocar e deixar esfriar em recipiente com água gelada;
- aparar o bloco para colocação no micrótomo;
- cortar o material e colocar em lâmina de vidro previamente untada com adesivo de Haupt ou Bissing;
- colocar as lâminas sobre placa aquecedora para distender os cortes;
- desparafinizar;
- aguardar, no mínimo, uma hora antes de corar.

Inclusão do material em macrogol (polietilenoglicol - PEG 4 000 ou PEG 6 000)

- Ferver a amostra, quando seca, para amolecer e retirar o ar;
- colocar a amostra em béquer, contendo macrogol a 20%;
- marcar o béquer, a partir da superfície do líquido, dividindo-o em 5 partes aproximadamente iguais;
- deixar o material em estufa a 65 °C por 3 a 4 dias;
- quando a solução evaporar até 1/5 de seu volume inicial, transferir a amostra para macrogol puro e derretido onde deve permanecer durante 12 a 25 horas, em estufa a 65 °C;
- retirar da estufa, emblocar e deixar esfriar à temperatura ambiente;
- aparar os blocos para colocação no micrótomo;
- cortar o material a seco;
- lavar os cortes com água e corar.

Inclusão em historresina

Existem diferentes marcas de historresina no mercado, comercializadas em kits, sendo a metodologia para emblocamento característica de cada fabricante. Obedecer ao manual de instruções. Todas contêm três elementos principais: uma resina, um agente endurecedor e um agente acelerador ou catalisador. A mistura e temperatura devem seguir as especifica-

ções, para que haja completa interação, obtendo-se como produto final um polímero espacial tridimensional. Os materiais vegetais devem ser previamente fixados e desidratados. Sugere-se que as secções a serem emblocadas sejam imersas na resina durante uma noite, para que haja completa infiltração. Só após, substituir a resina de infiltração pela mistura de nova porção de resina, agente endurecedor e agente acelerador. A resina de infiltração pode ser reutilizada por duas a quatro vezes, devendo então ser descartada. Os cortes são colocados sobre as lâminas sem adesivo. Corar.

Métodos de coloração

Os métodos de coloração podem compreender a aplicação de um só corante (coloração simples) ou de dois ou três corantes diferentes (coloração composta).

Coloração simples – alguns corantes que podem ser usados:

- solução de safranina a 1% em etanol: coloração de cutina, lignina e suberina;
- solução de Fast Green a 0,5% em etanol: coloração de celulose;
- Azul de Astra a 1% em etanol: coloração de compostos pécnicos de lamela média e parede;
- solução de floroglucina a 1% em etanol: coloração de lignina.

Coloração composta – algumas misturas de corantes que podem ser usadas:

- Safranina – Azul de Astra: colore a lignina de vermelho e a celulose de azul mediante o seguinte procedimento:
- colocar em safranina aquosa a 1% por 5 a 25 minutos;
- lavar duas vezes com água destilada;
- colocar em Azul de Astra por 10 a 25 minutos;
- lavar duas vezes com água destilada;
- passar por bateria de etanol a 50%, 70%, 90%, 96%, e etanol absoluto (2 vezes), xilol;
- montar em lâminas com bálsamo do Canadá ou resina sintética;
- safranina - Fast Green: colore a lignina de vermelho e a celulose de verde, utilizando-se o seguinte procedimento:
- não desparafinizar as lâminas;
- colocar em safranina aquosa a 1% por 10 a 20 minutos (ou mais);
- lavar em água corrente;

- colocar em água destilada por 1 minuto;
- escorrer a água da lâmina;
- colocar em Fast Green a 0,5% em etanol por 10 a 40 minutos;
- lavar em água corrente;
- colocar em água destilada por 1 minuto;
- repetir a operação;
- escorrer a água da lâmina;
- secar em placa aquecedora por 30 minutos;
- remover a parafina com xilol em duas trocas de 5 minutos;
- montar em lâminas com Bálsamo do Canadá ou resina sintética.

Preparo e montagem das lâminas

Os cortes histológicos são montados, entre lâmina e lamínula, em água, glicerol, hidróxido de potássio a 30%, hidrato de cloral a 50%, ou outro líquido qualquer que permita a observação. O glicerol é mais usado nos estudos microquímicos de mucilagens, goma, inulina e aleurona. O hidróxido de potássio é agente diafanizador, tendo ação sobre proteínas, amido, gordura, resinas e matérias corantes. O hidrato de cloral também é agente diafanizador e, embora de ação mais lenta que os hidróxidos alcalinos, tem a vantagem de não dissolver o oxalato de cálcio.

Dependendo da finalidade a que se destina, podem-se montar os cortes em lâminas para observação imediata ou em lâminas ditas permanentes.

Nas preparações para observação imediata, depois de selecionados e corados, montam-se os cortes em meio adequado, tomando-se o cuidado de evitar a formação de bolhas de ar. Se o exame promete ser mais prolongado, recomenda-se revestir os bordos da lamínula de um luto, que pode ser esmalte de unhas, Bálsamo do Canadá ou solução alcoólica de goma-laca, para evitar a evaporação do meio de montagem, todos eles aplicáveis com o auxílio de pincel macio e pequeno.

Nas preparações permanentes, depois de selecionados e corados, os cortes devem ser montados entre lâmina e lamínula, com resina sintética, Bálsamo do Canadá ou outro meio conveniente. Deve-se manter a montagem comprimida por meio da aplicação de pequenos pesos sobre a lamínula, em posição perfeitamente horizontal e sobre papel de filtro, com a finalidade de evitar possíveis extravasamentos do meio de montagem.

Maceração dos tecidos

Secções de caules, raízes, cascas ou outras partes vegetais nem sempre dão idéia precisa da natu-

reza real de suas células. O mesmo acontece com matéria-prima comercializada, quando rasurada ou em pó. Para se revelar algumas particularidades, como, por exemplo, espessamentos e pontoações, deve-se empregar um dos métodos indicados para a dissociação de tecidos. Nesses métodos, a estrutura a ser estudada é tratada com substâncias químicas capazes de dissolver a lamela média e, desta forma, permitir a separação das células.

Método de dissociação de tecidos

- Cortar o material em pequenos fragmentos ou em fatias com cerca de 300 µm de espessura e colocar em água;
- retirar todo o ar do material, fervendo e resfriando rapidamente;
- macerar o material em solução de Jeffrey. O tempo de maceração varia com a natureza do material. Geralmente as células começam a separar-se em cerca de 24 horas. Se necessário, pode ser usado bastão de vidro de ponta arredondada para amassar muito levemente o material. Havendo dificuldade na separação das células, renovar a solução maceradora;
- lavar muito bem o material com água de torneira, para remover os ácidos. Verter a mistura com o tecido macerado para um funil contendo papel de filtro;
- fechar a abertura inferior do funil e cobrir o macerado com solução aquosa de safranina a 1%, durante tempo suficiente para boa coloração do material (de 15 minutos a 6 horas);
- abrir a ponta do funil e lavar novamente com água, até retirar o excesso de corante;
- desidratar pela adição de soluções de etanol a 50%, 70%, 90% e etanol absoluto;
- retirar com pinça o macerado do papel de filtro e colocar em xilol;
- montar entre lâmina e lamínula, com resina sintética ou Bálsamo do Canadá;
- manter a lâmina em posição horizontal, porém não utilizar peso sobre a lamínula, pois as células maceradas são muito frágeis.

Observação da epiderme foliar e índice estomático

1 - Separação da epiderme com solução de Jeffrey.

- Para obter epiderme foliar, seccionar pequenos pedaços de folha e colocá-los em solução de Jeffrey diluída em água destilada a 50%, tampar o recipiente e deixar de 12 a 48 horas, de acordo com a textura da folha (a solução atacará o mesofilo, deixando a epiderme isolada);

- quando o mesofilo estiver destruído, lavar as amostras várias vezes com água destilada;
- colocar uma amostra sobre lâmina, seccionar entre as epidermes e colocar as duas partes de forma que as faces externas estejam voltadas para cima;
- corar o material sobre a lâmina com solução etanólica de safranina a 1% (p/V);
- preparar a lâmina com gelatina glicerinada e lutar.

II - Separação da epiderme com hidrato de cloral

- Usar fragmentos de folhas de cerca de 0,5 cm de largura por 0,5 cm de comprimento;
- colocar os fragmentos em um tubo de ensaio, adicionando 5 ml de hidrato de cloral, aquecer em banho-maria por cerca de 15 minutos ou até que os fragmentos fiquem transparentes;
- transferir os fragmentos para uma lâmina, cuidando para que a face abaxial fique disposta para cima;
- adicionar uma gota de hidrato de cloral e uma gota de etanol glicerinado e lamínula para impedir a desidratação. Lutar.

Determinação do índice de estômatos

Determinar o índice de estômatos, quando indicado na monografia, conforme metodologia abaixo:

- examinar ao microscópio em aumento de 400 X, equipado com câmara clara;
- marcar em papel de desenho uma cruz para cada célula epidérmica e um círculo para cada estômato;
- calcular o índice estomático utilizando a fórmula:

$$IE = \frac{S \times 100}{E + S}$$

Em que

IE = índice estomático;

S = corresponde ao número de estômatos em uma área determinada;

E = corresponde ao número de células epidérmicas, incluindo tricomas, quando presentes, na mesma área.

- Para cada amostra de folha, realizar pelo menos 10 contagens em áreas diferentes para calcular o índice estomático médio.

Reações histoquímicas

As reações podem ser feitas com material fresco seccionado ou material cortado em micrótomo e incluído em parafina ou macrogol, adicionando-se uma

gota dos reativos sobre uma lâmina com uma secção da amostra.

- *Amido*: adicionar uma gota de Reativo de Lugol SR – o amido adquire coloração azul ou azul-violeta.
- *Carbonato de cálcio*: adicionar ácido acético 6% (p/V) ou ácido clorídrico 7% (p/V) – cristais ou depósitos de carbonato de cálcio se dissolvem lentamente com produção de efervescência.
- *Hidroxiatraquinonas*: adicionar uma gota de hidróxido de potássio a 5% (p/V) – as células que contêm 1,8-diidroxiatraquinonas coram de vermelho.
- *Inulina*: adicionar 1 gota de 1-naftol e ácido sulfúrico – esferocristais de inulina coram de roxo-avermelhado e dissolvem.
- *Lignina*: adicionar uma gota de floroglucina SR, aquecer rapidamente a lâmina, adicionar, então, uma gota de ácido clorídrico 25% (p/V) – a lignina cora de vermelho.
- *Lipídios*: adicionar Sudan III ou IV por 10 minutos, lavar rapidamente com etanol 70% – lipídios, cutina e suberina coram-se de laranja-avermelhado.
- *Mucilagens*: adicionar 1 gota de tinta nanquim sobre amostra seca – a mucilagem aparece como fragmentos esféricos dilatados e transparentes sobre um fundo negro. A caracterização também pode ser realizada pela adição de 1 gota de tionina SR à amostra seca, deixando repousar por quinze minutos, seguida de lavagem em etanol 20%. A mucilagem toma-se violeta-avermelhada (lignina e celulose coram-se de azul ou azul-violeta).
- *Oxalato de cálcio*: cristais de oxalato de cálcio são insolúveis em ácido acético 6% (p/V) e

solúveis em ácido clorídrico 7% (p/V), sem produzir efervescência.

- *Proteínas*: adicionar ninidrina a 0,5% (p/V) em etanol absoluto, e manter a 37 °C por 24 horas. Lavar em etanol absoluto e em água destilada, adicionar Reagente de Schiff SR e deixar em contato por 10 a 30 minutos. Lavar em água e adicionar bissulfito de sódio a 2% (p/V), deixar em contato por 1 a 2 minutos. Lavar em água corrente por 10 a 20 minutos, desidratar e montar a lâmina – as proteínas coram de vermelho púrpura. Realizar este procedimento somente com material fresco.
- *Saponinas*: adicionar uma gota de ácido sulfúrico – ocorre uma seqüência de cor amarela, seguida de cor vermelha e, finalmente, cor violeta ou azul-esverdeada.
- *Taninos*: adicionar solução a 10% (p/V) de cloreto férrico e uma pequena quantidade de carbonato de sódio, deixar em contato por 2 a 3 minutos, lavar com água destilada – os taninos coram-se de azul-esverdeado.

Análise do pó (identificação de matéria-prima comercializada em pó)

- Colocar 1 ou 2 gotas de água, ou glicerol-etanol (1:1) ou hidrato de cloral em uma lâmina;
- Acrescentar um pouco do pó e misturar com uma agulha histológica;
- Cobrir com lamínula e observar ao microscópio;
- Outros fluidos podem ser usados com a mesma técnica;
- Corantes ou reações histoquímicas podem ser utilizados.

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

Solução de Jeffrey

Preparação – Misturar partes iguais de ácido nítrico a 10% e ácido crômico a 10%.

Gelatina Glicerínada

Preparação – Dissolver 1 g de gelatina em 100 ml de água aquecida a 30 °C, no máximo; depois de dissolvida toda a gelatina, acrescentar 1 ml de solução de salicilato de sódio a 2% (p/V) e 15 ml de glicerina; agitar bem e filtrar a mistura aquecida em lâmina de vidro.

Etanol Glicerínado

Preparação – Misturar 20ml de glicerina a 80ml de etanol 70%.

Reativo de Lugol SR

Preparação – Dissolver 1 g de iodeto de potássio em 100 ml de água acrescentar a seguir 1 g de iodo; agitar, deixar em repouso por algumas horas e filtrar em lâmina de vidro; conservar em frasco âmbar.

XII.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES**Floroglucina SR**

Preparação – Dissolver 1 g de floroglucinol em etanol 96%, completando até 100 ml.

Sudan III

Preparação – Dissolver 0,5 g de Sudam III em 100 ml de etanol 80%, aquecido a 60 °C, esfriar e filtrar.

Sudan IV

Preparação – Dissolver 2 g de Sudam IV em 100 ml de etanol 92%, aquecido a 60 °C, esfriar, filtrar e adicionar 5 ml de glicrina.

Tionina SR

Preparação – Adicionar 1 g de tionina a 2,5 g de fenol e completar o volume de 100 ml com água.

Reagente de Schiff

Preparação – Dissolver 1 g de fucsina básica e 1,8 g de metabissulfito de sódio em 100 ml de ácido clorídrico a 0,15 M; agitar a solução a intervalos, até que fique clara a amarela ou marrom-clara; adicionar 500 mg de carvão recém-ativado; agitar por 1 a 2 minutos e filtrar, lavando o resíduo com água para restaurar o volume de 100 ml original.

V.4.2 MÉTODOS DE ANÁLISE DE DROGAS VEGETAIS

V.4.2.1 AMOSTRAGEM

Os procedimentos de amostragem especificados levam em consideração três aspectos: (a) número de embalagens que contêm a droga; (b) grau de divisão da droga e (c) quantidade de droga disponível.

Número de embalagens

Examinar a integridade dos recipientes de embalagem e a natureza da droga neles contida. Havendo homogeneidade, recolher amostras segundo o esquema abaixo:

<i>Nº de embalagens</i>	<i>Nº de embalagens a serem amostradas</i>
1 a 10	1 a 3
10 a 25	3 a 5
25 a 50	4 a 6
50 a 75	6 a 8
75 a 100	8 a 10
Mais de 100	5% do total de embalagens (10, no mínimo)

Grau de divisão e quantidade de droga

Consistindo a droga de componentes de dimensões inferiores a 1 cm ou quando ela se constituir de material finamente fragmentado ou pulverizado, empregar aparelho de amostragem (tubo provido de dispositivo de fechamento na base). Recolher amostras de cima para baixo e de baixo para cima (direção vertical) e lateralmente (direção vertical), perfazendo amostra de, no mínimo, 250 g para até 100 kg de droga. Havendo mais de 100 kg a amostrar, proceder

à amostragem seguida de seleção por quartearamento, gerando amostra de 250 g no final do processo.

Para drogas com dimensões superiores a 1 cm, proceder à amostragem manual. Combinar as amostras retiradas de cada embalagem aberta, tomando a precaução de não aumentar seu grau de fragmentação durante a manipulação. Para quantidades de droga até 100 kg, a amostra deve constituir-se de, no mínimo, 500 g. Havendo mais de 100 kg de droga a amostrar, proceder à amostragem seguida de seleção por quartearamento, gerando amostra de 500 g no final do processo.

Em ambos os casos – drogas com dimensões inferiores ou superiores a 1 cm – é permissível amostrar quantidades inferiores às especificadas acima desde que a quantidade total de droga disponível seja inferior a 10 kg. Todavia, a amostra final não deverá ser inferior a 125 g.

Quartearamento

Distribuir a droga sobre área quadrada, dividida em quatro partes iguais. Com a mão, distribuir a droga sobre a área de modo homogêneo e rejeitar as porções contidas em dois quadrados opostos, em uma das diagonais do quadrado. Juntar as duas porções restantes e repetir o processo, se necessário. Havendo diferença acentuada em dimensões de fragmentos, executar separação manual e anotar as porcentagens aproximadas dos componentes de diferentes graus de divisão encontrados na amostra.

V.4.2.2 DETERMINAÇÃO DE MATÉRIA ESTRANHA

Matéria estranha à droga é classificada em três tipos fundamentais: (a) partes do organismo ou organismos dos quais a droga deriva, excetuados aqueles incluídos na definição e descrição da droga, acima do limite de tolerância especificado na monografia; (b) quaisquer organismos, porções ou produtos de organismos além daqueles especificados na definição e descrição da droga, em sua respectiva monografia, e (c) impurezas de natureza mineral ou orgânica, não-inerentes à droga.

Procedimento

Determinar a quantidade de amostra a ser submetida ao ensaio com base na seguinte tabela:

Raízes, rizomas, cascas, planta inteira e partes aéreas	500 g
Folhas, inflorescências, sementes e frutos	250 g
Materiais particulados ou fracionados (de peso médio inferior a 0,5 g por componente)	50 g
Pós	25 g

Colher, por quarteamento, a quantidade de tomada de ensaio especificada, a partir da amostra obtida segundo o procedimento descrito anteriormente e espalhá-la em camada fina sobre a superfície plana. Separar manualmente os materiais estranhos à droga, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lente de aumento (5 a 10 vezes). Pesá-lo material separado e determinar sua porcentagem com base no peso da tomada de ensaio.

V.4.2.3 DETERMINAÇÃO DE ÁGUA EM DROGAS VEGETAIS

Três métodos são empregados: gravimétrico (dessecação), azeotrópico (destilação de tolueno) e volumétrico (Karl Fischer). O primeiro, tecnicamente mais simples e rápido, não é aplicável quando a droga contém substâncias voláteis além de água. Os demais requerem equipamentos especiais e compreendem técnicas mais complexas.

Preparo da amostra

Reduzir – por corte, granulção ou fragmentação – drogas não pulverizadas ou trituradas de forma a limitar a dimensão de seus componentes a, no máximo, 3 mm de espessura. Sementes e frutos, mesmo de dimensões inferiores a 3 mm, devem ser quebrados. Evitar moinhos de alta velocidade ou outros procedimentos que acarretem perda de umidade da amostra.

Método gravimétrico

Transferir cerca de 2 g a 5 g, ou o especificado na monografia, exatamente pesados, de amostra preparada conforme instruções anteriores, para pesa-filtro e tarado, previamente dessecado nas mesmas condições a serem adotados para a amostra durante

30 minutos. Dessecar a amostra utilizando o seguinte procedimento:

Colocar o pesa-filtro na estufa, retirar a tampa deixando-a também na estufa. Dessecar a amostra a 100 °C-105 °C durante 5 horas. Resfriar à temperatura ambiente em dessecador. Pesar. Repetir a operação. O ensaio é dado por concluído quando duas pesagens sucessivas não diferirem entre si por mais de 5 mg. Calcular a porcentagem de água em relação à droga seca ao ar, utilizando a equação

$$\frac{P_u - P_s}{P_a} \times 100$$

Em que

P_a = peso da amostra;

P_u = peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecação;

P_s = peso do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecação.

Métodos azeotrópico e volumétrico

Proceder conforme descrito em *Determinação de água* (V.2.20), empregando amostra de droga vegetal conforme descrito em V.4.1.

V.4.2.4 DETERMINAÇÃO DE CINZAS TOTAIS

As cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e de materiais estranhos e cinzas não-fisiológicas.

Procedimento

Pesar exatamente cerca de 3 g, ou a quantidade especificada na monografia, da droga pulverizada, transferir para cadinho (de silício ou platina) previamente calcinado, resfriado e pesado. Após distribuir a amostra uniformemente no cadinho, incinerá-la

aumentando gradativamente a temperatura, não ultrapassando 450 °C, até que todo o carvão seja eliminado. Resfriar em dessecador e pesar. Nos casos em que o carvão não puder ser eliminado totalmente, resfriar o cadinho e umedecer o resíduo com cerca de 2 ml de água ou solução saturada de amônio. Evaporar até secura, em banho-maria e, a seguir, sobre chapa quente, e incinerar até peso constante, não excedendo 450 °C. Calcular a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar.

V.4.2.5 DETERMINAÇÃO DE CINZAS INSOLÚVEIS EM ÁCIDO

Cinzas insolúveis em ácido compreendem o resíduo obtido na fervura de cinzas totais ou sulfatadas com ácido clorídrico diluído, após filtração, lavagem e incineração. O método destina-se à determinação de sílica e constituintes silicosos da droga.

PROCEDIMENTO

Ferver o resíduo obtido na determinação de cinzas totais ou sulfatadas durante 5 minutos com 25 ml de

ácido clorídrico 7% (p/V) em cadinho coberto com vidro de relógio. Lavar o vidro de relógio com 5 ml de água quente, juntando esta água ao cadinho. Recolher o resíduo insolúvel em ácido sobre papel de filtro isento de cinza, lavando-o com água quente até que o filtrado se mostre neutro. Transferir o papel de filtro contendo o resíduo para o cadinho original, secar sobre chapa quente e incinerar a cerca de 500 °C até peso constante. Calcular a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido em relação à droga.

V.4.2.6 DETERMINAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS EM DROGAS VEGETAIS

O teor de óleos essenciais em drogas vegetais é determinado pelo processo de destilação por arraste de vapor, com auxílio de equipamento descrito abaixo.

O equipamento (Figura), confeccionado em vidro resistente, de qualidade apropriada, compreende:

1) balão de fundo redondo, de 500 ml a 1 000 ml de capacidade, de colo curto, provido de uma junta 24/40, fêmea;

2) condensador, adaptável ao balão por meio de uma junta esmerilhada 24/40, macho, construído em peça única de vidro, compreendendo as partes descritas a seguir, com as respectivas medidas;

2.1 tubo vertical (AC) de 210 a 260 mm de comprimento e 13-15 mm de diâmetro interno;

2.2 tubo dobrado, com segmentos (CD) e (DE) medindo 145-155 mm de comprimento cada e diâmetro interno de 7-8 mm;

2.3 condensador de bolas, tipo Allihn (FG), de 145-155 mm de comprimento e diâmetro interno de 15 mm nas bolas e 8-10 mm nos estreitamentos;

2.4 rolha (junta esmerilhada 14/20) (K') que obtura uma saída lateral (K) provida de junta esmerilhada 14/20 fêmea, na extremidade;

2.5 tubo (GH) de 30-40 de comprimento e 7-8 mm de diâmetro interno, formando as partes (HK) ângulo (GHK) de 30° a 40°;

2.6 alargamento em forma de pêra (J) de 5 ml de capacidade;

2.7 tubo (JL) provido de escala graduada de 110-120 mm, de 3 ml de capacidade e subdividida em vigésimos de mililitro;

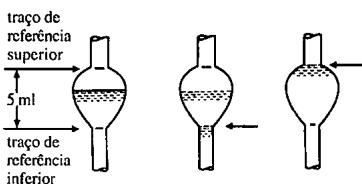
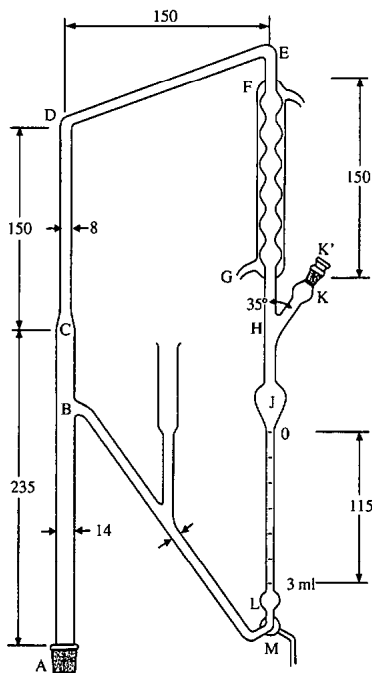
2.8 alargamento em forma de bola (L) de aproximadamente 2 ml de capacidade;

2.9 torneira de 3 vias e

2.10 tubo de conexão (BM) de 7-8 mm de diâmetro, provido de tubo de segurança. O ponto de inserção (B) encontra-se a 20-25 mm acima da parte mais alta da escala graduada.

3) fonte de calor que pode ser aquecedor elétrico ou bico de gás dotado de regulagem fina da chama;

4) suporte vertical adequado.



Antes da utilização, o aparelho deve ser limpo por lavagens repetidas e sucessivas com acetona, água, mistura sulfocrômica e, novamente, água. Depois de seco, deve ser montado em local protegido de correntes de ar. A escala graduada deve ser aferida e, se necessário, estabelecer fator de correção para cada aparelho.

Procedimento

Introduzir no balão o volume do líquido indicado na monografia e fragmentos de porcelana porosa ou

contas de vidro para regularizar a ebulição. Adaptar o condensador ao balão. Retirar a rolha esmerilhada (K') e, pela abertura (K), introduzir a água até que esta comece a escorrer em (B). Com auxílio de pipeta volumétrica, introduzir xilol, na quantidade prescrita, apoiando-se a ponta da pipeta no fundo da saída lateral (K). Aquecer o líquido no interior do balão até o início da ebulição e destilar na razão de 2 a 3 ml por minuto, ou conforme prescrito na monografia.

Para determinar a velocidade da destilação, escoar a água com auxílio de torneira de três vias, até que o menisco esteja no nível do traço de referência inferior (Figura). Fechar a torneira e cronometrar o tempo necessário para encher o volume compreendido entre

os traços de referência inferior e superior (3 ml). Abrir a torneira e continuar a destilação por 30 minutos. Desligar o aquecimento, deixar esfriar por 10 minutos e fazer a leitura do volume de xilol no tubo graduado.

Introduzir no balão a quantidade de droga prescrita na monografia e destilar por arraste de vapor, como descrito acima, pelo tempo e na velocidade indicada na monografia. Terminada a operação, deixar esfriar por 10 minutos e ler o volume do óleo essencial recolhido no tubo graduado. Subtrair da leitura o volume do xilol determinado anteriormente. A diferença representa a quantidade de óleo essencial contida na amostra. Calcular o resultado em mililitros de óleo essencial por 100 g da droga.

V.4.2.7 DETERMINAÇÃO DE ÓLEOS FIXOS

A determinação de óleos fixos baseia-se na sua extração por solvente que, depois de evaporado, deixa como resíduo o óleo cuja quantidade é determinada por pesagem.

Caso a amostra contenha teor elevado de componentes hidrossolúveis (carboidratos, uréia, ácido láctico, entre outros), cabe pré-tratamento da amostra a fim de evitar interferência na determinação de matérias graxas. Para tanto, transferir a tomada de ensaio para funil contendo papel de filtro, lavar com água e secar o resíduo em estufa a 105 °C durante 2 horas.

Empregar o aparelho de Soxhlet (Figura). O equipamento, confeccionado em vidro resistente, de

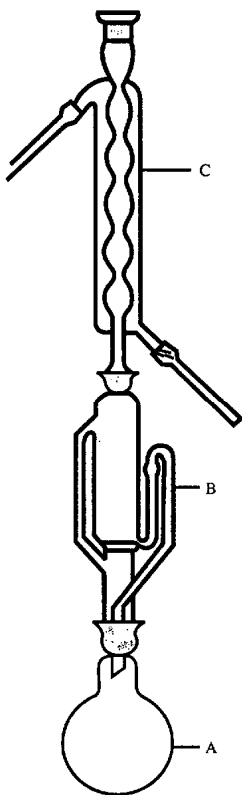
qualidade apropriada, compreende balão de fundo redondo (A), com 500 ml a 1000 ml de capacidade, conectado ao extrator Soxhlet (B) e condensador de refluxo (C).

Antes da utilização, o aparelho deve ser limpo por lavagens repetidas e sucessivas com acetona, água, mistura sulfocrômica e, novamente, água. Depois de seco, deve ser montado em local protegido de correntes de ar.

Procedimento

Transferir cerca de 10 g, exatamente pesados, de droga seca, obtida na determinação da perda por dessecação (V.2.9) para cartucho de celulose e colocá-lo em aparelho extrator de Soxhlet (B), cobrindo-o com algodão desengordurado. Pesar o balão (A) limpo e seco (contendo fragmentos de porcelana ou contas de vidro) e montá-lo no aparelho sobre banho-maria, tomando a precaução de assegurar vedação na junta esmerilhada do balão (recomenda-se operação em capela). Transferir para o extrator éter de petróleo em quantidade suficiente para realizar três sifonagens e encaixar o condensador de refluxo (C). Proceder à extração sob aquecimento suficiente para manter o solvente em ebulição moderada durante 4 horas.

Concluída a extração, aguardar esfriamento, transferir o conteúdo do cartucho para almofariz de porcelana e juntar quantidade aproximadamente igual de areia lavada e seca. Pulverizar a droga e transferi-la novamente, no interior do cartucho, para o extrator. Reiniciar e manter a extração nas condições acima, por período adicional de 2 horas. Desligar o balão do aparelho e evaporar o solvente (de preferência por destilação sob corrente de dióxido de carbono). Transferir o balão para estufa a 105 °C, resfriar e pesar. Repetir a operação até peso constante e calcular a porcentagem de óleos fixos na droga com base na diferença entre a massa da tomada de ensaio e a do resíduo.



V.4.2.9 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA

Pesar exatamente 1 g do material vegetal pulverizado (V.2.11–180 μm) e transferir para um erlenmeyer contendo 50 ml de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 30 minutos. Resfriar, filtrar para um balão volumétrico de 100 ml. Repetir a extração do mesmo material utilizando porções sucessivas de 10 ml de água fervente até completar o volume de 100 ml.

Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 cm de diâmetro x 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1, 2, 3, até 10 ml e ajustar o volume do líquido em cada tubo a 10 ml com água. Tampar os tubos e agitá-los com movimentos verticais por 15 segundos, com 2 agitações por segundo. Deixar em repouso por 15 minutos e medir a altura da espuma.

- Se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1 cm, o índice de espuma é menor do que 100.

- Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida for 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (**a**) é o índice observado. Se esse tubo for o primeiro ou segundo na série, é necessário fazer uma diluição intermediária, pelo mesmo método descrito anteriormente, para obter um resultado mais preciso.
- Se a altura da espuma for maior do que 1 cm em todos os tubos, o índice de espuma é maior do que 1000. Nesse caso, a determinação precisa ser feita com uma nova série de diluições do decocto para se obter um resultado preciso.

O índice de espuma é calculado, utilizando-se a equação

$$IE = \frac{1000}{a}$$

Em que

IE = índice de espuma;

a = volume (ml) do decocto usado para preparação da diluição no tubo onde a espuma foi observada.

**V.4.2.10 DETERMINAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS EXTRAÍVEIS POR ÁLCOOL
(EXTRATO ALCOÓLICO)**

Pesar exatamente cerca de 2 g da droga e transferir a amostra para cartucho do extrator de Soxhlet, previamente tarado e seco. Introduzir no balão do extrator 200 mg de hidróxido de sódio e etanol absoluto em quantidade suficiente. Extrair por 5 horas, retirar o cartucho com o resíduo e secá-lo em

estufa a 105 °C por 30 minutos. Pesar o resíduo seco e calcular o teor de substâncias extraíveis por etanol por diferença entre o peso da amostra e o peso do resíduo seco. Referir o resultado ao peso da droga seca (*Determinação de água em drogas vegetais* – V.4.2.3).

V.4.2.11 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE AMARGOR

As propriedades amargas dos materiais vegetais são determinadas pela comparação da concentração limiar de amargor de um extrato com a de uma solução diluída de cloridrato de quinina. O valor do índice de amargor é expresso em termos de unidades, equivalentes a uma solução diluída, 1:2000 (p/V) de cloridrato de quinina.

Para a extração dos materiais vegetais e para a lavagem da boca depois de cada gustação, deve ser usada água potável como veículo. A dureza da água raramente tem influência significativa sobre o amargor.

A sensibilidade ao amargor pode variar de indivíduo para indivíduo ou, mesmo para um indivíduo em situações diferentes (fadiga, fumo, ingestão de alimentos). Portanto, a determinação da concentração limiar de amargor do material a ser testado com cloridrato de quinina deve ser feita pela mesma pessoa, dentro de um curto espaço de tempo. A sensação de amargor não é percebida por toda a superfície da língua, mas é restrita às partes superior e laterais da base da língua. A pessoa que fará o teste, precisa de treinamento para determinar a concentração limiar da solução. Primeiramente, é feita a determinação da

concentração limiar do cloridrato de quinina e, em seguida, a do material a ser testado. Uma pessoa que não percebe a sensação amarga quando prova uma solução contendo 0,058 mg de cloridrato de quinina em 10 ml, não é indicada para esta determinação.

A preparação da solução-estoque de material vegetal a ser testado (ST) deve ser especificada na monografia correspondente. Em séries únicas de teste, a determinação sempre inicia com a menor concentração (a menos que outra ordem seja especificada na monografia) para manter a sensibilidade dos botões gustativos.

*Procedimento***Preparo das soluções:**

- Soluções estoque e diluída de cloridrato de quinina: dissolver 0,1 g de cloridrato de quinina em quantidade suficiente de água potável para completar 100 ml. Diluir 5 ml desta solução para 500 ml com água potável. Esta solução padrão de cloridrato de quinina (SQ) contém 0,01 mg/ml. Para o teste inicial, utilizar 9 tubos de ensaio para a diluição em série, como indicado na tabela abaixo.

Teste inicial

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SQ (ml)	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2	5,4	5,6	5,8
Água potável (ml)	5,8	5,6	5,4	5,2	5,0	4,8	4,6	4,4	4,2
Cloridrato de quinina (mg/10 ml) (c)	0,042	0,044	0,046	0,048	0,050	0,052	0,054	0,056	0,058

- Soluções estoque e diluída do material vegetal: preparar a solução como especificado na monografia (ST); usar 10 tubos de ensaio para

a diluição em série como indicado na tabela para o segundo teste.

Segundo teste

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ST (b) [ml]	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,0
Água potável [ml]	9,00	8,00	7,00	6,00	5,00	4,00	3,00	2,00	1,00	-

Método

Após enxaguar a boca com água potável, provar 10 ml da diluição, girando-a na boca, principalmente perto da base da língua por 30 segundos. Sempre começar com a solução menos concentrada da série, exceto quando a monografia prescrever diferentemente. Se a sensação de amargor não é mais sentida, remover a solução e esperar 1 minuto para assegurar que não há sensibilidade retardada. Enxaguar a boca com água. A próxima diluição não deve ser testada

até, no mínimo, 10 minutos após a anterior. A concentração limiar de amargor é a diluição de menor concentração em que o material ainda provoca sensação de amargor. Após a primeira série de testes, enxaguar bem a boca com água, até que o amargor não seja mais percebido e esperar, no mínimo, 10 minutos antes de fazer a segunda série de testes.

Nesta série de testes, para maior rapidez, é aconselhável assegurar que a solução no tubo número 5 (contendo 5 ml de ST em 10 ml de solução) provoque sensação de amargor. Se percebida, encon-

trar a concentração de amargor do material, provando as diluições nos tubos de números 1 a 4. Se a solução no tubo de número 5 não provocar sensação de amargor, encontrar a concentração limiar de amargor nos tubos de números 6 a 10.

Todas as soluções e a água devem estar numa temperatura entre 20 °C e 25 °C.

O índice de amargor é calculado, utilizando-se a equação

$$V = \frac{2000 \times c}{a \times b}$$

Em que

V = valor de amargor em unidades/g;

a = quantidade de material em mg/ml de ST;

b = volume de ST em ml/10 ml da diluição da concentração limiar de amargor;

c = quantidade de cloridrato de quinina em mg/10 ml da diluição da concentração limiar de amargor.

V.4.2.12 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE HEMOLÍTICA

A atividade hemolítica de extratos vegetais, ou de uma preparação contendo saponinas, é determinada por comparação com a atividade de uma referência de saponina com atividade hemolítica de 1000 unidades por grama. Uma suspensão de eritrócitos é misturada com volumes iguais de uma diluição em série do extrato. A menor concentração a provocar hemólise completa é determinada após deixar o sistema em repouso por um período específico de tempo. Um teste similar é feito simultaneamente com solução de referência de saponina.

Procedimento

Para a preparação da suspensão de sangue, colocar citrato de sódio 3,65% (p/V) em um frasco com tampa até 1/10 de sua capacidade. Agitar para molhar totalmente as paredes do frasco e adicionar sangue bovino fresco, com nova agitação. O sangue citratado, assim preparado, pode ser armazenado por 8 dias a uma temperatura entre 2 °C e 4 °C.

Em um balão volumétrico de 50 ml, diluir cuidadosamente 1 ml de sangue citratado em quantidade suficiente de tampão fosfato pH 7,4, para completar 50 ml. Esta suspensão de sangue diluída (2%) pode ser usada durante o tempo em que o líquido sobrenadante permanecer límpido e incolor. Deve ser mantido frio.

Para a solução de referência, transferir 10 mg de saponina R exatamente pesados, a um balão volumétrico de 100 ml e completar o volume com tampão fosfato pH 7,4. Esta solução deve ser recém-preparada. O extrato vegetal e diluições devem ser preparados como especificado na monografia, utilizando-se também, solução tampão fosfato pH 7,4.

Teste preliminar

Preparar uma diluição em série do extrato vegetal com a solução tampão fosfato e suspensão de san-

gue (2%), usando 4 tubos de ensaio como mostra a tabela:

Tubos				
	1	2	3	4
Extrato vegetal [ml]	0,10	0,20	0,50	1,00
Tampão fosfato pH 7,4 [ml]	0,90	0,80	0,50	-
Suspensão de sangue (2%) [ml]	1,00	1,00	1,00	1,00

Logo que os tubos forem preparados, invertê-los cuidadosamente para misturar e evitar a formação da espuma. Depois de um intervalo de 30 minutos, agitar novamente e deixar descansar por 6 horas à temperatura ambiente. Examinar os tubos e anotar em qual diluição ocorreu hemólise total, o que será indicado por uma solução límpida, vermelha e sem depósito de eritrócitos.

- Se a hemólise total for observada no tubo de número 4, usar o extrato vegetal original diretamente para o teste principal.
- Se a hemólise total for observada nos tubos 3 e 4, diluir 2 vezes o extrato original com tampão fosfato.
- Se a hemólise total for observada nos tubos 2, 3 e 4, preparar uma solução diluída 5 vezes, como descrito acima.
- Se, após 6 horas, todos os tubos contiverem uma solução límpida e vermelha, preparar uma solução diluída 10 vezes e fazer o teste preliminar, como descrito acima.
- Se a hemólise total não for observada em nenhum dos tubos, repetir o teste preliminar, usando um extrato mais concentrado.

Teste principal

Preparar a diluição em série do extrato vegetal, diluindo ou não, como determinado pelo teste preliminar, com tampão fosfato pH 7,4 e suspensão de sangue (2%), usando 13 tubos de ensaio, como mostra a tabela a seguir:

Tubos													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Extrato vegetal (diluído, se necessário) (mg)	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
Tampão fosfato (ml)	0,60	0,55	0,50	0,45	0,40	0,35	0,30	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	-
Suspensão de sangue 2% (ml)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Fazer as diluições e avaliações como no teste preliminar, mas observar os resultados após 24 horas.

Calcular a quantidade de material vegetal em gramas, ou proporção em g/ml que produz hemólise total (b).

Teste para saponinas

Para eliminar o efeito de variações individuais na resistência de suspensão de sangue à solução de saponina, preparar uma série de diluições de saponina da mesma maneira descrita anteriormente para o extrato vegetal. Calcular a quantidade de saponinas (g) que produz hemólise total (a).

A atividade hemolítica é calculada pela equação

$$AH = 1\,000 \times \frac{a}{b}$$

Em que

AH = atividade hemolítica;

1 000 = atividade hemolítica da saponina, em relação ao sangue bovino;

a = quantidade de saponina em g;

b = quantidade de material vegetal em g.

V.4.2.13 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCÊNCIA

O índice de intumescência ou índice de intumescimento é a medida do volume ocupado pelo inchamento de 1 g da droga, pela adição de água ou outro agente intumescente, sob condições definidas.

Conduzir simultaneamente, no mínimo, três determinações. Pesar exatamente 1 g da droga vegetal pulverizada e colocar em uma proveta de 25 ml com tampa esmerilhada. O comprimento da parte graduada deve ser de, aproximadamente, 125 mm e o diâmetro interno, próximo a 16 mm, subdividido em 0,2 ml, marcado de 0 a 25 ml, de forma ascendente. Adicionar 25 ml de água, ou outro agente definido, e agitar

a cada 10 minutos, por uma hora. Deixar a mistura repousar por 3 horas, à temperatura ambiente.

Medir o volume (ml) ocupado pelo material vegetal acrescido da mucilagem ou qualquer outro material aderido. Calcular o valor médio obtido a partir das várias determinações realizadas, utilizando a fórmula

$$IT = V_F - V_I$$

Em que

IT = Índice de intumescência;

V_F = volume final da droga;

V_I = volume inicial.

XII.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

As soluções volumétricas (SV) estão acompanhadas de método de padronização, embora possam existir outros que conduzam ao mesmo grau de exatidão.

Os valores obtidos na padronização são válidos para todos os usos farmacopéicos.

Os reagentes empregados devem possuir grau quimicamente puro e, quando necessário, ser submetidos à dessecação.

As soluções volumétricas são padronizadas e usadas ao redor de 25 °C. Diante de variações significativas de temperatura, a solução volumétrica deve ter título confirmado na mesma temperatura ou ser aferida mediante fator de correção.

Ácido clorídrico *M* SV

Especificação – Contém 85 ml de ácido clorídrico em água para 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 1,5 g de carbonato de sódio anidro previamente dessecado a 270 °C por 1 hora. Adicionar 100 ml de água e duas gotas de vermelho de metila SI. Adicionar o ácido lentamente, a partir de bureta, até coloração rósea fraca. Aquecer a solução até ebulição, esfriar e continuar a titulação. Repetir esta seqüência de operações até que o aquecimento não afete a coloração rósea. Cada ml de ácido clorídrico *M* equivale a 52,99 mg de carbonato de sódio anidro.

Conservação – Recipientes herméticos.

Armazenagem – Proteger do calor.

Ácido perclórico 0,1 *M* em ácido acético

Especificação – Contém 10,05 g em ácido acético glacial para 1 000 ml.

Preparação – Dissolver sob agitação, 8,5 ml de ácido perclórico em 200 a 300 ml de ácido acético glacial. Acrescentar 20 ml de anidrido acético, diluir a mistura para 1 000 ml com ácido acético glacial e deixar em repouso por 24 horas. Determinar o teor de água que deve situar-se entre 0,02% e 0,05%.

Padronização – Pesar, exatamente, cerca de 700 mg de bifalato de potássio previamente pulverizado e dessecado a 120 °C por 2 horas e dissolver em 50 ml de ácido acético glacial. Adicionar 2 gotas de cloreto de metilrosanilínio S1 e titular com a solução de ácido perclórico até que a coloração violeta mude para verde-esmeralda. Cada ml de ácido perclórico 0,1 *M* equivale a 20,42 mg de bifalato de potássio.

Ácido sulfúrico *M* SV

Especificação – Contém 98,07 g de ácido sulfúrico em água para 1 000 ml.

Preparação – Adicionar lentamente, sob agitação, 60 ml de ácido sulfúrico sobre 200 ml de água. Esfriar a temperatura ambiente, e completar o volume para 1 000 mL.

Padronização – Realizar por titulação com carbonato de sódio, conforme descrito para ácido clorídrico *M*, pesando exatamente cerca de 3 g de carbonato de sódio anidro. Cada ml de ácido sulfúrico *M* equivale a 105,98 mg de carbonato de sódio anidro.

Bromato de potássio 0,1 *M* SV

Especificação – Contém 16,704 g de bromato de potássio em água para 1 000 ml.

Padronização – Medir exatamente volume em torno de 40 ml da solução de bromato de potássio. Adicionar 3 g de iodeto

de potássio e 3 ml de ácido clorídrico SR. Aguardar 5 minutos e titular o iodo liberado com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV, usando 1 ml de amido SR como indicador. Preparar um branco. Corrigir e calcular a molaridade. Cada ml de bromato de potássio 0,1 *M* equivale a 6 ml de tiosulfato de sódio 0,1 *M*.
Conservação – Recipientes bem fechados.

Armazenagem – Proteger da luz.

Diclorofenol-indofenol, solução padrão

Preparação – Dissolver 0,05 g de 2,6-diclorofenol-indofenol sódico em 50 ml de água com 0,042 g de bicarbonato de sódio. Agitar vigorosamente. Após dissolução completar com água para 200 ml. Filtrar.

Padronização – Pesar exatamente 50 mg de ácido ascórbico e diluir com ácido metafosfórico-acético SR para 50 ml. Para erlenmeyer de 50 ml, transferir imediatamente 2 ml da solução de ácido ascórbico e adicionar 5 ml de ácido metafosfórico-acético SR. Titular rapidamente com a solução de diclorofenol-indofenol até persistir cor rósea por, pelo menos, 5 segundos. Fazer determinação em branco, titulando 7 ml de ácido metafosfórico-acético SR, adicionada de quantidade de água igual a da solução de diclorofenol-indofenol usada na titulação do ácido ascórbico. Expressar a concentração da solução padrão em termos de seu equivalente em mg de ácido ascórbico.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Edetato dissódico 0,05 *M* SV

Sinonímia – EDTA dissódico 0,05 *M*, etilenediaminotetraacetato dissódico 0,05 *M*.

Especificação – Contém 18,6 g de edetato dissódico diidratado em água para 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 200 mg de carbonato de cálcio. Transferir para bêquer de 400 ml e adicionar 10 ml de água. Agitar e cobrir o bêquer com vidro de relógio. Adicionar 2 ml de ácido clorídrico diluído e agitar até dissolução do carbonato de cálcio. Lavar as paredes do bêquer e o vidro de relógio com água até cerca de 100 ml. Continuar agitando magneticamente. Adicionar 30 ml da solução de edetato dissódico a partir de bureta de 50,0 ml. Acrescentar 15 ml de hidróxido de sódio SR e 300 mg de indicador azul de hidroxinaftol. Continuar a titulação com a solução de edetato dissódico até cor azul. Calcular a molaridade.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Hidróxido de potássio *M* SV

Preparação – Dissolver 60 g de hidróxido de potássio em água para 1 000 ml. Adicionar solução saturada de hidróxido de bário, recentemente preparada, até que não se forme mais precipitado. Agitar e deixar em repouso durante aproxima-

damente 12 horas. Decantar o líquido límpido, ou filtrar, e transferir para recipientes de material inerte (tipo polietileno).

Padronização – Adotar o mesmo procedimento descrito para o hidróxido de sódio *M*.

Conservação – Recipientes bem fechados, inertes (tipo polietileno).

Segurança – Cáustico.

Hidróxido de sódio *M* SV

Preparação – Preparar solução de hidróxido de sódio 50% (p/V) com água isenta de dióxido de carbono. Esfriar a temperatura ambiente e deixar sedimentar. Retirar 82 ml do sobrenadante e diluir com água para 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 5 g de bifalato de potássio dessecado e dissolver em 75 ml de água isenta de dióxido de carbono. Juntar duas gotas de fenolftaleína SI e titular com a solução de hidróxido de sódio até formação permanente de cor rósea. Cada ml de hidróxido de sódio *M* equivale a 204,22 mg de bifalato de potássio.

Conservação – Recipientes bem fechados, inertes (tipo polietileno). Rolhas providas de tubo contendo mistura de hidróxido de sódio e óxido de cálcio.

Armazenagem – Proteger do dióxido de carbono.

Segurança – Cáustico.

Informação adicional – Conferir o título com frequência.

Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* SV

Especificação – Contém 25,95 g em metanol-tolueno para 1 000 ml.

Preparação – Dissolver 40 g de iodeto de tetra-*n*-butilamônio em 90 ml de metanol anidro, em frasco de erlenmeyer provido de rolha esmerilhada. Colocar em banho de gelo, adicionar 20 g de óxido de prata pulverizado, tampar o frasco e agitar vigorosamente por 60 minutos. Retirar alguns mililitros e centrifugar. Verificar presença de iodeto no líquido sobrenadante. Se o teste é positivo adicionar mais 2 g de óxido de prata e deixar em repouso por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar através de funil de placa porosa, lavar o erlenmeyer e o funil com 3 porções de 50 ml de tolueno e juntar o tolueno de lavagem ao filtrado. Completar o volume para 1000 ml com a mistura de três volumes de tolueno anidro e um volume de metanol anidro. Passar sobre a solução, por 10 minutos, corrente de nitrogênio isenta de dióxido de carbono. Guardar em recipiente protegido de dióxido de carbono e umidade. Consumir em 60 dias.

Padronização – Realizar no dia de uso. Dissolver cerca de 400 mg de ácido benzóico exatamente pesados, em 80 ml de dimetilformamida. Adicionar 3 gotas de azul de timol a 1% (p/V) em dimetilformamida e titular com a solução de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* até coloração azul. Utilizar bureta provida de tubo de absorção de dióxido de carbono. Efetuar ensaio em branco. Cada ml de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* equivale a 12,21 mg de ácido benzóico.

Iodo 0,05 *M* SV

Preparação – Dissolver cerca de 13 g de iodo em 100 ml de iodeto de potássio 36% (p/V). Acrescentar 3 gotas de ácido clorídrico e completar com água para 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 80 mg de trióxido de arsênio. Dissolver em 20 ml de hidróxido de sódio *M*, aquecendo se necessário. Adicionar 40 ml de água, duas gotas de alaranjado de metila SI e ácido clorídrico diluído até cor rósea. Adicionar 50 ml de carbonato de sódio a 4% (p/V) e 1 ml de amido SI. Titular com a solução de iodo, a partir de bureta, até cor azul permanente. Calcular a molaridade. Cada ml de iodo 0,05 *M* equivale a 4,946 mg de trióxido de arsênio.

Conservação – Recipiente de vidro bem fechado.

Armazenagem – Proteger da luz.

Iodo 0,01 *M* SV

Preparação – Adicionar 0,3 g de iodeto de potássio a 20 ml de iodo 0,05 *M* (SV) e completar com água para 100 ml.

Metóxido de sódio 0,1 *M* SV

Especificação – Contém 5,402 g em solução tolueno-metanol para 1 000 ml.

Preparação – Esfriar em banho de gelo 150 ml de metanol, contido em balão volumétrico de 1 000 ml. Adicionar, em pequenas porções, cerca de 2,5 g de sódio metálico recém-fragmentado. Após a dissolução do metal, adicionar tolueno até completar 1 000 ml e misturar. Manter esta solução em recipiente ao abrigo do dióxido de carbono.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 400 mg de ácido benzóico, dissolver em 80 ml de dimetilformamida, adicionar 3 gotas de solução de azul de timol em dimetilformamida a 1% (p/V) e titular com a solução de metóxido de sódio até o aparecimento de coloração azul. Cada ml de metóxido de sódio 0,1 *M* equivale a 12,21 mg de ácido benzóico.

Nitrato de mercúrio (II) 0,1 *M* SV

Sinontmia – Nitrateo mercúrico 0,1 *M*

Preparação – Dissolver cerca de 35 g de nitrato de mercúrio (II) em 5,0 ml de ácido nítrico e 500 ml de água. Completar com água para 1 000 ml.

Padronização – A 20 ml da solução de nitrato de mercúrio (II), exatamente medidos, adicionar 2 ml de ácido nítrico SR e 2 ml de sulfato férrico amoniacal SR. Resfriar a temperatura inferior a 20 °C e titular com tiocianato de amônio 0,1 *M* até aparecimento permanente de coloração marrom. Calcular a molaridade.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Nitrato de prata 0,1 *M* SV

Preparação – Dissolver cerca de 17,5 g de nitrato de prata em água para 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 100 mg de cloreto de sódio dessecado a 110 °C por 2 horas. Transferir para béquer de 150 ml e dissolver em 5 ml de água. Adicionar 5 ml de ácido acético SR, 50 ml de metanol e três gotas de eosina Y SI. Agitar, de preferência com agitador magnético, e titular com a solução de nitrato de prata. Cada ml de nitrato de prata 0,1 *M* equivale a 5,844 mg de cloreto de sódio.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Armazenagem – Proteger da luz.

Nitrato de sódio 0,1 *M* SV

Especificação – Contém 6,9 g de nitrato de sódio em água para 1 000 ml.

Preparação – Dissolver 7,5 g de nitrato de sódio em água e completar o volume a 1 000 ml.

Padronização – Pesar exatamente cerca de 500 mg de sulfanilamida previamente dessecada por 3 horas a 105 °C. Transferir para béquer, adicionar 20 ml de ácido clorídrico e 50 ml de água. Agitar até dissolução e esfriar a 15 °C. Mantendo a temperatura em torno de 15 °C, titular lentamente com a solução de nitrato de sódio. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizando amido iodetado SI como indicador externo. Cada ml de nitrato de sódio 0,1 *M* equivale a 17,22 mg de sulfanilamida.

Sulfato de zinco 0,1 *M* SV

Especificação – Contém 28,75 g de sulfato de zinco heptaidratado em água para 1 000 ml.

Preparação – Dissolver 28,8 g de sulfato de zinco heptaidratado em água e completar o volume para 1 000 ml.

Padronização – Pipetar 20 ml de solução de edetato dissódico 0,05 M para um frasco de erlenmeyer de 250 ml e adicionar, nesta ordem, 20 ml de solução tampão ácido acético-acetato de amônio, 100 ml de álcool e 2 ml de ditizona SR. Titular com a solução de sulfato de zinco 0,1 M até coloração rosa claro. Calcular a molaridade.

Tetrafenilborato de sódio 0,02 M SV

Preparação – Dissolver 6,845 g de tetrafenilborato de sódio em água para 1 000 ml.

Padronização – Pipetar duas porções de 75 ml em dois béqueres. A cada um deles adicionar 1 ml de ácido acético SR, 25 ml de água, e lentamente, sob agitação, 25 ml de bifalato de potássio a 5% (p/V). Deixar em repouso por duas horas. Filtrar uma das misturas em cadinho filtrante, de vidro sinterizado (porosidade 100-160 micrômetros) e lavar o precipitado com água fria. Transferir o precipitado para bôquer com o auxílio de 50 ml de água e agitar, intermitentemente, por 30 minutos. Filtrar e utilizar o filtrado com solução saturada de tetrafenilborato de potássio no seguinte procedimento de padronização. Filtrar a segunda mistura em cadinho filtrante, de vidro sinterizado, tarado, e lavar com três porções de 5 ml da solução saturada de tetrafenilborato de potássio. Secar o precipitado a 105 °C durante uma hora. Cada g de tetrafenilborato de potássio equivale a 955,1 mg de tetrafenilborato de sódio. A partir do peso do tetrafenilborato de sódio obtido, calcular a molaridade da solução.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Estabilidade – Usar solução recente.

Tiocianato de amônio 0,1 M SV

Preparação – Dissolver cerca de 8 g de tiocianato de amônio em água para 1 000 ml.

Padronização – Misturar exatamente 30 ml de nitrato de prata 0,1 M com 50 ml de água, 2 ml de ácido nítrico SR e 2 ml de sulfato férrico amoniacal SR. Titular com a solução de tiocianato de amônio até aparecimento da cor castanho-avermelhada. Cada ml de nitrato de prata 0,1 M equivale a 7,612 mg de tiocianato de amônio.

Conservação – Recipientes bem-fechados.

Tiosulfato de sódio 0,1 M SV

Preparação – Dissolver cerca de 25 g de tiosulfato de sódio pentahidratado e 200 mg de carbonato de sódio em água, recentemente fervida e resfriada, para 1 000 ml.

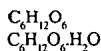
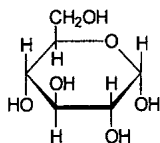
Padronização – Pesar exatamente cerca de 210 mg de dicromato de potássio, pulverizado e dessecado a 120 °C por 4 horas, e dissolver em 100 ml de água. Transferir para erlenmeyer de ± 500 ml provido de tampa e adicionar 3 g de iodeto de potássio, 2 g de bicarbonato de sódio e 5 ml de ácido clorídrico SR. Agitar e deixar em repouso por 10 minutos no escuro. Titular o iodo liberado com a solução de tiosulfato de sódio até cor verde-amarelada. Adicionar 1 ml de amido SI e continuar a titulação até desaparecimento da cor azul. Calcular a molaridade. Cada ml de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 4,903 mg de dicromato de potássio.

Conservação – Recipientes bem fechados.

Informação adicional – Conferir o título com frequência.

**TEXTO QUE SUBSTITUI O PUBLICADO,
ANTERIORMENTE, NO FASCÍCULO 1
DA PARTE II**

GLICOSE

Dextrosum

180,16

198,17

0627.01-1

 α -D-glicopiranosose

Contém, no mínimo, 99% e, no máximo, 101,5% em relação à substância seca.

DESCRIÇÃO

Caracteres físicos. Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor doce.

Solubilidade. Solúvel em uma parte de água e em 200 partes de etanol 96%.

Constantes físico-químicas

Poder rotatório específico (V.2.8): +52,5° a +53,5° (ver Identificação).

IDENTIFICAÇÃO

A. Adicionar algumas gotas de solução 5% da amostra a 5 ml de solução quente de tartarato cúprico alcalino SR; forma-se precipitado vermelho de óxido cuproso.

B. **Poder rotatório específico (V.2.8).** Determinar na substância previamente dessecada a 105 °C. Preparar solução de 0,1 g/ml de hidróxido de amônio 0,012 M, deixar em repouso por 30 minutos e efetuar a leitura em tubo de 10 cm em polarímetro calibrado a 20 °C. A leitura deve estar entre +52,5° e +53,2° a 20 °C.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (V.2.17.1)*, conforme descrito

na monografia *Manitol*, utilizando como referência glicose anidra padrão. A mancha principal, obtida no cromatograma da *solução (1)*, é similar, em posição, cor e tamanho, à mancha obtida no cromatograma da *solução (2)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Cor da solução. Dissolver 12,5 g em água suficiente para completar 25 ml. Esta solução não deverá ser mais colorida que solução preparada pela mistura de 1 ml de cloreto cobaltoso SR, 3 ml de cloreto férrico SR e 2 ml de sulfato cúprico SR em água suficiente para 10 ml, diluindo-se, em seguida, 1,5 ml desta solução com água para obter 25 ml. Fazer a comparação sobre fundo branco em tubos de Nessler.

Acidez. Dissolver 5 g da amostra em 50 ml de água isenta de dióxido de carbono, adicionar fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até cor rósea. Deve ser necessário, no máximo, 0,3 ml para neutralização.

Água (V.2.20.1). 7 a 9,5%, para glicose monohidratada, e, no máximo, 1% para glicose anidra. Determinar em 0,5 g.

Arsênio (V.3.2.5). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

Cloretos (V.3.2.1). Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,018% (180 ppm).

Sulfatos (V.3.2.2). Determinar em 2 g de amostra em comparação a 0,5 ml de ácido sulfúrico 0,01 *M*. Máximo 0,025% (250 ppm).

Metais pesados (V.3.2.3). Proceder ao ensaio em solução preparada pela dissolução de 4 g em água e completando o volume para 25 ml. Máximo 0,0005% (5 ppm).

Dextrinas e açúcares menos solúveis. Dissolver 1 g de amostra pulverizada sob aquecimento e agitação em 30 ml de etanol 90% em balão dotado de coluna de refluxo. A solução deve permanecer límpida depois de esfriar.

Amido solúvel e sulfitos. Dissolver 1 g em 10 ml de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 *M* SV. A solução cora-se de amarelo, não devendo aparecer cor azul.

TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem Microbiana (V.5.1.6). Cumpre o teste.

Pesquisa e Identificação de Patógenos (V.5.1.7). Cumpre o teste.

Pirogênicos (V.5.1.2). A glicose para preparação de soluções parenterais de grande volume deve ser testada quanto à ausência de pirogênicos. Inje-

tar 10 ml/kg de uma solução em água para injeção contendo 50 mg/ml de glicose.

DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 0,1 g e dissolver em 50 ml de água, em frasco provido de tampa esmerilhada. Adicionar 25 ml de iodo 0,05 *M* SV e 10 ml de carbonato de sódio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos protegidos da luz. Adicionar 15 ml de ácido clorídrico diluído SR e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV, usando amido SI como indicador. Efetuar ensaio em branco. Cada ml da solução de iodo 0,05 *M* SV consumido corresponde a 9,008 mg de $C_6H_{12}O_6$ e a 9,008 mg de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Adoçante, energético, excipiente.

**TEXTOS A SEREM INCLUÍDOS
NO FASCÍCULO 1 DA PARTE II**

CLORIDRATO DE PILOCARPINA SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Cloridrato de pilocarpina solução oftálmica é solução aquosa, estéril e tamponada. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor declarado de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$. Cloridrato de pilocarpina solução oftálmica pode conter substâncias antimicrobianas adequadas e aditivos destinados a aumentar sua viscosidade.

IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico obtido com a solução amostra corresponde ao pico principal obtido com a solução padrão, conforme descrito em *Doseamento*.

ENSAIOS DE PUREZA

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (V.5.1.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ($5 \mu m$ ou $10 \mu m$), fase móvel constituída de 300 ml de solução de hidróxido-álcool isopropílico (V/V) e 700 ml de

n-hexano, filtrada através de filtro $0,5 \mu m$ antes do uso. Fluxo de 2 ml/minuto.

Solução amostra: transferir, aproximadamente, 80 mg de cloridrato de pilocarpina solução oftálmica, para balão volumétrico de 50 ml e completar o volume com metanol.

Solução padrão: dissolver padrão de cloridrato de pilocarpina em água, de modo a obter solução contendo, aproximadamente, 1,6 mg/ml.

Procedimento: injetar separadamente 10 μl das soluções amostra e padrão, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos principais. O tempo de retenção para cloridrato de pilocarpina está em torno de 16 minutos. Calcular a quantidade, em mg, de $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ em cada ml da amostra pela expressão: $50(C/V)(Ra/Rp)$, em que *C* é a concentração, em mg/ml, da solução padrão de cloridrato de pilocarpina; *V* é o volume, em ml, da solução oftálmica e *Ra* e *Rp* são as respostas dos picos obtidos com as soluções amostra e padrão, respectivamente.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ÍNDICE

A

Absorção atômica, espectrofotometria	V2.13	(1988)
Ação, uso e doses	IV	(1988)
Acetato, reações de identificação	V3.1	(1988)
Acetato de amônio	XII.2	(1988)
Acetato de amônio SR	XII.2	(1988)
Acetato de amônio 2 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Acetato de celulose	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo(II) triidratado	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo, papel	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo(II) SR	XII.2	(1988)
Acetato de chumbo (II), solução saturada	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina	XII.2	(1988)
Acetato de clorexidina 0,1%	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona	XII.2	(1988)
Acetato de cortisona injetável	XII.2	(1988)
Acetato de desoxicortona	XII.2	(1988)
Acetato de etila	XII.2	(1988)
Acetato de fenilmercúrio	XII.2	(1988)
Acetato de indofenol SR	XII.2	(1988)
Acetato de potássio	XII.2	(1988)
Acetato de prednisolona	XII.2	(1988)
Acetato de sódio	XII.2	(1988)
Acetato de sódio SR	XII.2	(1988)
Acetato de uranila	XII.2	(1988)
Acetato de uranila e zinco SR	XII.2	(1988)
Acetato de zinco	XII.2	(1988)
Acetila, determinação do índice em gorduras e óleos	V3.3.13	(1988)
Acetila, reações de identificação	V3.1	(1988)
Acetilacetona	XII.2	(1988)
Acetona	XII.2	(1988)
Acetona desidratada	XII.2	(1988)
Acidez e alcalinidade, ensaios rápidos	IV	(1988)
Acidez, determinação do índice em gorduras e óleos	V3.3.7	(1988)
Ácido acético diluído	XII.2	(1988)
Ácido acético glacial	XII.2	(1988)
Ácido acético 0,045 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido acético <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido acético 2 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido acético 5 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido acético SR	XII.2	(1988)
Ácido ascórbico	XII.2	(1988)
Ácido benzóico	XII.2	(1988)
Ácido bórico	XII.2	(1988)
Ácido bórico, solução saturada	XII.2	(1988)
Ácido bromídrico	XII.2	(1988)
Ácido calconcarboxílico	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico diluído	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico 0,5 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>M</i>	XII.2	(1988)

Ácido clorídrico <i>MSV</i>	XII.3	(1988)
Ácido clorídrico <i>2 M</i>	XII.2	(1988)
Ácido clorídrico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido crômico	XII.2	(1988)
Ácido edético	XII.2	(1988)
Ácido esteárico	1	(1996)
Ácido fenoldissulfônico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido fórmico	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico	XII.2	(1988)
Ácido fosfomolibdico 3,5% em <i>n</i> -propílico	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico <i>6 M</i>	XII.2	(1988)
Ácido fosfórico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico	XII.2	(1988)
Ácido metafosfórico-acético <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido nítrico	XII.2	(1988)
Ácido nítrico fumegante	XII.2	(1988)
Ácido nítrico <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido nítrico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido oxálico	XII.2	(1988)
Ácido oxálico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido perclórico	XII.2	(1988)
Ácido perclórico <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido perclórico 0,1 <i>MSV</i> em ácido acético glacial	XII.3	(1988)
Ácido perclórico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido perfórmico	XII.2	(1988)
Ácido salicílico	XII.2	(1988)
Ácido sórbico	2	(1996)
Ácido sulfanílico	XII.2	(1988)
Ácido sulfanílico <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>M</i>	XII.2	(1988)
Ácido sulfúrico <i>MSV</i>	XII.3	(1988)
Ácido sulfuroso	XII.2	(1988)
Ácido tioglicólico	XII.2	(1988)
Ácido tricloroacético	XII.2	(1988)
Ágar	XII.2	(1988)
Água, determinação	V.2.20	(1988)
Água e sedimentos, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.6	(1988)
Água em drogas vegetais, determinação	V.4.2.3	(2000)
Água, generalidades	IV	(1988)
Água de bromo <i>SR</i>	XII.2	(1988)
Água isenta de dióxido de carbono	XII.2	(1988)
Águas aromáticas	IV	(1988)
Alaranjado de metila I	XII.1	(1988)
Alaranjado de xilenol I	XII.1	(1988)
Alcalinidade e acidez, ensaios rápidos	IV	(1988)
Alcalóide, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Alcaçuz	75	(2000)
Álcool, determinação	V.3.4.8	(1988)
Álcool isopropílico	XII.2	(1988)
Álcool <i>n</i> -propílico	XII.2	(1988)
Alizarina I	XII.1	(1988)
Allura red AC (veja vermelho 40)	73	(1996)
Alumínio, reações de identificação	V.3.1	(1988)

Alumínio, titulação por complexometria	V3.4.4	(1988)
Amaranto CI 16.185	XII.2	(1988)
Amaranto	3	(1996)
Amaranto laca de alumínio	4	(1996)
Amarelo alimento 3 (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Amarelo alimento 4 (veja tartrazina)	70	(1996)
Amarelo crepúsculo	5	(1996)
Amarelo crepúsculo laca de alumínio	6	(1996)
Amarelo de alizarina GG I	XII.1	(1988)
Amarelo de dimetila I	XII.1	(1988)
Amarelo de metanila I	XII.1	(1988)
Amarelo naftol I	XII.1	(1988)
Amarelo titan I	XII.1	(1988)
Ambiente, animais de laboratório	XIII.2.2	(1988)
Amido	7	(1996)
Amido I	XII.1	(1988)
Amido SR	XII.2	(1988)
Amido iodetado	XII.1	(1988)
Amido solúvel	XII.2	(1988)
Amidos	XII.2	(1988)
Amina aromática primária, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Aminoácidos, análise	V.3.4.9	(1988)
Aminofenazona	XII.2	(1988)
Amônia e amina alifática volátil, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Amônia, ensaio-limite	V.3.2.6	(1988)
Amônia 6 M	XII.2	(1988)
Amônia, solução concentrada	XII.2	(1988)
Amônia SR	XII.2	(1988)
Amônio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Amostragem qualitativa, preparo de material vegetal	V.4.1.1	(2000)
Amostragem, métodos de análise de drogas vegetais	V.4.2.1	(2000)
Amoxicilina triidratada	76	(2000)
Amoxicilina triidratada, cápsulas	76.1	(2000)
Amoxicilina triidratada, pó para suspensão oral	76.2	(2000)
Ampicilina	77	(2000)
Ampicilina, cápsulas	77.1	(2000)
Ampicilina, comprimidos	77.2	(2000)
Ampicilina, pó para suspensão oral	77.3	(2000)
Ampicilina sódica	78	(2000)
Ampicilina sódica, pó para solução injetável	78.1	(2000)
Ampicilina triidratada	79	(2000)
Ampicilina triidratada, cápsulas	79.1	(2000)
Ampicilina triidratada, comprimidos	79.2	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão injetável.	79.3	(2000)
Ampicilina triidratada, pó para suspensão oral	79.4	(2000)
Análise de aminoácidos	V.3.4.9	(1988)
Análise de drogas vegetais, métodos	V.4.2	(1988)
Análise de solubilidade por fases	V.2.21	(1988)
Análise de variância	VI.5.2	(1988)
Análise microscópica, preparação do material para	V.4.1.1	(2000)
Anexos	XIII	(1988)
Anidrido acético	XII.2	(1988)
Anidrido acético-piridina SR	XII.2	(1988)
Animais de laboratório	XIII.2	(1988)
Anis-doce	80	(2000)
Anisaldefido	XII.2	(1988)

Anisaldefído, solução	XII.2	(1988)
Antibacterianos, produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade	VIII	(1988)
Antibiograma, metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos ..	XIII.1	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico	V5.2.17	(1988)
Antibióticos, ensaio microbiológico, análise estatística	VI.10.2	(1988)
Antimônio(III), reações de identificação	V3.1	(1988)
Ao acaso, tipos de delineamento	VI.5.1	(1988)
Aparelhos volumétricos	IV	(1988)
Arsênio, reações de identificação	V3.1	(1988)
Arsênio, ensaio-limite	V3.2.5	(1988)
Asparagina	XII.2	(1988)
Atividade hemolítica, determinação em drogas vegetais	V4.2.13	(2000)
Avaliação física e química, recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)
Avaliação visual, recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)
Azul alimento 1 (veja indigotina)	34	(1996)
Azul alimento 2 (veja azul brilhante)	8	(1996)
Azul brilhante	8	(1996)
Azul brilhante laca de alumínio	9	(1996)
Azul de bromofenol I	XII.1	(1988)
Azul de bromotimol I	XII.1	(1988)
Azul de hidroxinaftol I	XII.1	(1988)
Azul do nilo A1	XII.1	(1988)
Azul de oracet BI	XII.1	(1988)
Azul de timol I	XII.1	(1988)

B

Badiana	81	(2000)
Banho-maria e banho a vapor	IV	(1988)
Barbital	XII.2	(1988)
Barbital sódico	XII.2	(1988)
Barbitúrico sem substituinte no nitrogênio, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bário, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bário SRA	XII.2	(1988)
Beladona	10	(1996)
Benzeno	XII.2	(1988)
Benzilpenicilina benzatina	82	(2000)
Benzilpenicilina benzatina, pó para suspensão injetável	82.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83	(2000)
Benzilpenicilina potássica, pó para solução injetável	83.1	(2000)
Benzilpenicilina procaína	84	(2000)
Benzilpenicilina procaína, pó para suspensão injetável	84.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85	(2000)
Benzilpenicilina sódica, pó para solução injetável	85.1	(2000)
Benzoato, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bicarbonato, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bicarbonato de sódio	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio	XII.2	(1988)
Biftalato de potássio 0,05 M	XII.2	(1988)
Biológicos, métodos	V5	(1988)
Bismuto, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bismuto, titulações complexométricas	V3.4.4	(1988)
Bissulfato de potássio	XII.2	(1988)
Bissulfito, reações de identificação	V3.1	(1988)
Bissulfito de sódio	XII.2	(1988)
Blocos ao acaso, tipos de delineamento	VI.2.1	(1988)

Blue EGS (<i>veja azul brilhante</i>)	8	(1996)
Boldo	11	(1996)
Borato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Bordeau S (<i>veja amaranço</i>)	3	(1996)
Bromato de potássio 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Brometo, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Brometo de iodo SR	XII.2	(1988)
Brometo de potássio	XII.2	(1988)
Bromo	XII.2	(1988)
Bromo 0,2 M em ácido acético glacial	XII.2	(1988)
Butanol-I	XII.2	(1988)
Butilbrometo de escopolamina	12	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, comprimidos	12.1	(1996)
Butilbrometo de escopolamina, solução injetável	12.2	(1996)

C

Calciferol	XII.2	(1988)
Cálcio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cálcio SRA	XII.2	(1988)
Cálcio, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Calcona I	XII.1	(1988)
Camomila	13	(1996)
Canela-do-ceilão	86	(2000)
Cápsulas de:		
Amoxicilina triidratada	76.1	(2000)
Ampicilina	77.1	(2000)
Ampicilina triidratada	78.1	(2000)
Clofazimina	16.1	(1996)
Diazepam	23.1	(1996)
Nifedipino	53.1	(1996)
Carbamazepina	87	(2000)
Carbamazepina, comprimidos	87.1	(2000)
Carbonato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Carbonato de amônio	XII.2	(1988)
Carbonato de amônio SR	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio	XII.2	(1988)
Carbonato de cálcio	88	(2000)
Carbonato de cálcio, comprimidos	88.1	(2000)
Carbonato de estrôncio	XII.2	(1988)
Carbonato de lítio	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio anidro	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio decaidratado	XII.2	(1988)
Carbonato de sódio monoidratado	XII.2	(1988)
Carboximetilcelulose (<i>veja carmelose</i>)	V.2.17	(1988)
Carmelose, para cromatografia em coluna	V.2.17	(1988)
Carmim da cochonilha	14	(1996)
Carmínes (<i>veja carmim da cochonilha</i>)	14	(1996)
Cáscara sagrada	15	(1996)
Cefalinas	XII.2	(1988)
Centela	89	(2000)
Chumbo, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Chumbo SRA	XII.2	(1988)
Chumbo, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
CI Acid Blue 9 (<i>veja azul brilhante</i>)	8	(1996)

CI Food Blue 1 (<i>veja</i> indigotina)	34	(1996)
CI Food Red 14 (<i>veja</i> eritrosina)	24	(1996)
CI Food Red 17 (<i>veja</i> vermelho 40)	73	(1996)
CI Natural Green 3 (<i>veja</i> clorofilina cupro-sódica)	17	(1996)
CI Natural Red 4 (<i>veja</i> carmim da cochonilha)	14	(1996)
Cianeto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cianeto de potássio	XII.2	(1988)
Cicloexano	XII.2	(1988)
Cineol em drogas vegetais, determinação de	V4.2.8	(1988)
Cinzas insolúveis em ácido, determinação em drogas vegetais	V4.2.5	(2000)
Cinzas sulfatadas, (resíduos por incineração), determinação	V2.10	(1988)
Cinzas totais, determinação em drogas vegetais	V4.2.4	(2000)
Citrato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Citrato de sódio	XII.2	(1988)
Clofazimina	16	(1996)
Clofazimina, cápsulas	16.1	(1996)
Clorato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cloreto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cloreto cobaltoso	XII.2	(1988)
Cloreto cobaltoso SR	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio	XII.2	(1988)
Cloreto de amônio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de bário	XII.2	(1988)
Cloreto de bário SR	XII.2	(1988)
Cloreto de benzalcônio	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio anidro	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de cálcio 0,025 M	XII.2	(1988)
Cloreto de magnésio	XII.2	(1988)
Cloreto mercúrio SR	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (II)	XII.2	(1988)
Cloreto de mercúrio (<i>veja</i> cloreto de mercúrio (II))	XII.2	(1988)
Cloreto de metileno	XII.2	(1988)
Cloreto de metilrosanilínio I	XII.1	(1988)
Cloreto de paládio	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio	XII.2	(1988)
Cloreto de potássio, solução saturada	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio	XII.2	(1988)
Cloreto de sódio 0,9%	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso	XII.2	(1988)
Cloreto estanoso SR	XII.2	(1988)
Cloreto férrico	XII.2	(1988)
Cloreto férrico I	XII.1	(1988)
Cloreto férrico SR	XII.2	(1988)
Cloretos, ensaios-limite	V.3.2.1	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina	XII.2	(1988)
Cloridrato de hidroxilamina SR	XII.2	(1988)
Clorobenzeno	XII.2	(1988)
Clorofilina cúprica (<i>veja</i> clorofilina cupro-sódica)	17	(1996)
Clorofilina cupro-sódica	17	(1996)
Cloridrato de bupivacaína	90	(2000)
Cloridrato de bupivacaína, solução injetável	90.1	(2000)
Cloridrato de bupivacaína e glicose, solução injetável	90.2	(2000)
Cloridrato de difenidramina	18	(1996)

Cloridrato de difenidramina, comprimidos	18.1	(1996)
Cloridrato de difenidramina, solução oral	18.2	(1996)
Cloridrato de etambutol	19	(1996)
Cloridrato de etambutol, comprimidos	19.1	(1996)
Cloridrato de pilocarpina	20	(1996)
Cloridrato de pilocarpina, solução injetável	20.1	(2000)
Cloridrato de prometazina	21	(1996)
Cloridrato de prometazina, comprimidos	21.1	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução injetável	21.2	(1996)
Cloridrato de prometazina, solução oral	21.3	(1996)
Cloridrato de verapamil	22	(1996)
Cloridrato de verapamil, comprimidos	22.1	(1996)
Cloridrato de verapamil, solução injetável	22.2	(1996)
Cobaltinitrito de sódio	XII.2	(1988)
Cobre	XII.2	(1988)
Cobre SRA	XII.2	(1988)
Cobre(II), reações de identificação	V.3.1	(1988)
Cochineal Red A (veja ponceau 4R)	59	(1996)
Colírios	IV	(1988)
Combinação de estimativas de potência, exemplos	VI.10.4	(1988)
Combinação de estimativas de potência	VI.8	(1988)
Combustão em frasco de oxigênio, método	V.3.4.3	(1988)
Comissão permanente de revisão da farmacopéia brasileira e colaboradores	III	(1988)
Complexométricas, titulações	V.3.4.4	(1988)
Comprimidos:		
Ampicilina	77.2	(2000)
Ampicilina triidratada	78.2	(2000)
Butilbrometo de escopolamina	12.1	(1996)
Carbamazepina	87.1	(2000)
Carbonato de cálcio	88.1	(2000)
Cloridrato de difenidramina	18.1	(1996)
Cloridrato de etambutol	19.1	(1996)
Cloridrato de prometazina	21.1	(1996)
Cloridrato de verapamil	22.1	(1996)
Dapsona	91.1	(2000)
Diazepam	32.2	(1996)
Difosfato de primaquina	92.1	(2000)
Hidroclorotiazida	33.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.1	(1996)
Metildopa	47.1	(1996)
Metronidazol	48.1	(1996)
Praziquantel	61.1	(1996)
Prednisona	99.1	(2000)
Sulfadiazina	111.1	(2000)
Sulfato ferroso	69.1	(1996)
Condições sanitárias, animais de laboratório	XIII.2.1	(1988)
Conservação	IV	(1988)
Contagem de microrganismos viáveis	V.5.1.6	(1988)
Controle de qualidade de frascos de vidro	IX.2.1	(1988)
Controle dos discos contendo antibacterianos	VIII.2	(1988)
Corante BVF	XII.1	(1988)
Corantes	IV	(1988)
Corantes, substâncias	XI	(1988)
Cor de líquidos	V.2.12	(1988)
Corticotrofina, ensaio biológico	V.5.2.2	(1988)
Crems	IV	(1988)
o-Cresol	XII.2	(1988)

Cristal violeta	XII.1	(1988)
Cromato de potássio	XII.2	(1988)
Cromato de potássio SR	XII.2	(1988)
Cromatografia	V.2.17	(1988)
Cromatografia gás	V.2.17.5	(1988)
Cromatografia em camada delgada	V.2.17.1	(1988)
Cromatografia em coluna	V.2.17.3	(1988)
Cromatografia em papel	V.2.17.2	(1988)
Cromatografia líquida de alta pressão	V.2.17.4	(1988)
Cruzado, tipo de delineamento	VI.2.1.	(1988)

D

Dapsona	91	(2000)
Dapsona, comprimidos	91.1	(2000)
Definições	IV	(1988)
Densidade de massa, determinação	V.2.5	(1988)
Densidade de massa, generalidades	IV	(1988)
Densidade relativa, determinação	V.2.5	(1988)
Densidade relativa, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.1	(1988)
Densidade relativa, generalidades	IV	(1988)
Descrição de substância	IV	(1988)
Descrição dos meios de cultura e reagentes, método geral para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.3	(1988)
Desintegração de comprimidos e cápsulas	V.1.4.1	(1988)
Desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais	V.1.42	(1988)
Desintegração, testes	V.1.4	(1988)
Dessecação até peso constante	IV	(1988)
Dessecação, determinação da perda	V.2.9	(1988)
Dessecador	IV	(1988)
Determinação da atividade hemolítica em drogas vegetais	V.4.2.12	(2000)
Determinação da densidade de massa e densidade relativa	V.2.5	(1988)
Determinação da densidade relativa em gorduras e óleos	V.3.3.1	(1988)
Determinação da granulometria dos pós	V.2.11	(1988)
Determinação da massa	V.2.1	(1988)
Determinação da metoxila	V.3.4.6	(1988)
Determinação da perda por dessecação	V.2.9	(1988)
Determinação da resistência mecânica em comprimidos	V.1.3	(1988)
Determinação da temperatura de congelamento	V.2.4	(1988)
Determinação da temperatura de ebulição e faixa de destilação	V.2.3	(1988)
Determinação da temperatura e faixa de fusão	V.2.2	(1988)
Determinação da temperatura de fusão em gorduras e óleos	V.3.3.2	(1988)
Determinação da temperatura de solidificação em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Determinação da viscosidade	V.2.7	(1988)
Determinação de água	V.2.20	(1988)
Determinação de água em drogas vegetais	V.4.2.3	(2000)
Determinação de água e perda por dessecação	IV	(1988)
Determinação de água e sedimentos em gorduras e óleos	V.3.3.6	(1988)
Determinação de cinzas insolúveis em ácido em drogas vegetais	V.4.2.5	(2000)
Determinação de cinzas sulfatadas (resíduo por incineração)	V.2.10	(1988)
Determinação de cinzas totais em drogas vegetais	V.4.2.4	(2000)
Determinação de matéria insaponificável em gorduras e óleos	V.3.3.14	(1988)
Determinação de matéria estranha em drogas vegetais	V.4.2.2	(2000)
Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl	V.3.4.2	(1988)
Determinação de óleos essenciais em drogas vegetais	V.4.2.6	(2000)
Determinação de óleos fixos em drogas vegetais	V.4.2.7	(2000)

Determinação de peso em formas farmacêuticas	V.1.1	(1988)
Determinação de resistência mecânica em comprimidos	V.1.3	(1988)
Determinação de substâncias extraíveis por álcool em drogas vegetais	V.4.2.10	(2000)
Determinação de volume em formas farmacêuticas	V.1.2	(1988)
Determinação do álcool	V.3.4.8	(1988)
Determinação do cincol em drogas vegetais	V.4.2.8	(1988)
Determinação do dióxido de enxofre	V.3.4.7	(1988)
Determinação do índice de acetila em gorduras e óleos	V.3.3.13	(1988)
Determinação do índice de acidez em gorduras e óleos	V.3.3.7	(1988)
Determinação do índice de amargor em drogas vegetais	V.4.2.11	(2000)
Determinação do índice de espuma em drogas vegetais	V.4.2.9	(2000)
Determinação do índice de ésteres em gorduras e óleos	V.3.3.9	(1988)
Determinação do índice de hidroxila em gorduras e óleos	V.3.3.12	(1988)
Determinação do índice de intumescência em drogas vegetais	V.4.2.13	(2000)
Determinação do índice de iodo em gorduras e óleos	V.3.3.10	(1988)
Determinação do índice de peróxidos em gorduras e óleos	V.3.3.11	(1988)
Determinação do índice de refração	V.2.6	(1988)
Determinação do índice de refração em gorduras e óleos	V.3.3.4	(1988)
Determinação do índice de saponificação em gorduras e óleos	V.3.3.8	(1988)
Determinação do pH	V.2.19	(1988)
Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico	V.2.8	(1988)
Determinação do poder rotatório em gorduras e óleos	V.3.3.5	(1988)
Determinação do tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais	V.1.4.2	(1988)
Determinação do tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas	V.1.4.1	(1988)
Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas	V.1.5	(1988)
Determinações em gorduras e óleos	V.3.3	(1988)
Diacetato de clorexidina	XII.2	(1988)
Dextrose (veja glicose)	XII.2	(1988)
Diazepam	23	(1996)
Diazepam, cápsulas	23.1	(1996)
Diazepam, comprimidos	23.2	(1996)
Diazepam, solução injetável	23.3	(1996)
Diazepam, solução oral	23.4	(1996)
Diazotação, titulações	V.3.4.1	(1988)
Dicloreto de etileno	XII.2	(1988)
Diclorofenol-indofenol, solução padrão	XII.3	(1988)
2,6-Dicloroindofenol, sal sódico	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio	XII.2	(1988)
Dicromato de potássio SR	XII.2	(1988)
Dietilamina	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata	XII.2	(1988)
Dietilditiocarbamato de prata SR	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida	XII.2	(1988)
Difenilcarbazida I	XII.1	(1988)
Difenilcarbazida SR	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona	XII.2	(1988)
Difenilcarbazona I	XII.1	(1988)
Difosfato de primaquina	92	(2000)
Difosfato de primaquina, comprimidos	92.1	(2000)
Difitalato de potássio 0,05 M (veja bifitalato)	XII.2	(1988)
Difusão em ágar, ensaio microbiológico	V.5.2.17.1	(1988)
Digital, ensaio biológico	V.5.2.12	(1988)
Digital, ensaio estatístico	VI.10.1	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído	XII.2	(1988)
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 5% em ácido clorídrico	XII.2	(1988)

<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldeído 0,1% em etanol	XII.2	(1988)
Dimetilformamida	XII.2	(1988)
Dimetilsulfóxido (DMSO)	XII.2	(1988)
Dioxana	XII.2	(1988)
Dióxido de enxofre, determinação	V.3.4.7	(1988)
Dióxido de enxofre	XII.2	(1988)
Dióxido de manganês	XII.2	(1988)
Dissolução, determinação do tempo para comprimidos e cápsulas	V.1.5	(1988)
Ditiol	XII.2	(1988)
Ditiol SR	XII.2	(1988)
Ditizona	XII.2	(1988)
Ditizona SR	XII.2	(1988)
Ditizona 0,025% em etanol	XII.2	(1988)
Ditizona 0.002% em tetracloreto de carbono	XII.2	(1988)
Doses	IV	(1988)
Doses e medidas aproximadas	IV	(1988)
Drogas vegetais, métodos de análise	V.4.2	(1988)
Duração do efeito da insulina	V.5.2.4	(1988)
Dureza, determinação em comprimidos	V.1.3.1	(1988)

E

Edetato dissódico	XII.2	(1988)
Edetato dissódico 0,05 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Edetato dissódico, 0,05 <i>MSV</i>	XII.3	(1988)
Eletroforese	V.2.22	(1988)
Elixires	IV	(1988)
Embalagem, material de acondicionamento	IV	(1988)
Eosina Y I	XII.1	(1988)
Emulsões	IV	(1988)
Endotoxinas bacterianas	V.5.1.9	(1996)
Endotoxinas bacterianas, teste	V.5.1.9	(1996)
Enriquecimento não seletivo, para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.1	(1988)
Ensaio biológico de corticotrofina	V.5.2.2	(1988)
Ensaio biológico de digital	V.5.2.12	(1988)
Ensaio biológico de felipressina	V.5.2.15	(1988)
Ensaio biológico de glucagon	V.5.2.5	(1988)
Ensaio biológico de gonadorelina	V.5.2.10	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina coriônica	V.5.2.9	(1988)
Ensaio biológico de gonadotrofina sérica	V.5.2.8	(1988)
Ensaio biológico de heparina	V.5.2.6	(1988)
Ensaio biológico de insulina	V.5.2.3	(1988)
Ensaio biológico de lipressina	V.5.2.14	(1988)
Ensaio biológico de menotrofina	V.5.2.11	(1988)
Ensaio biológico de oxitocina	V.5.2.1	(1988)
Ensaio biológico de somatotrofina	V.5.2.16	(1988)
Ensaio biológico de sulfato de protamina	V.5.2.7	(1988)
Ensaio biológico de vasopressina	V.5.2.13	(1988)
Ensaio-limite para amônia	V.3.2.6	(1988)
Ensaio-limite para arsênio	V.3.2.5	(1988)
Ensaio-limite para cloretos	V.3.2.1	(1988)
Ensaio-limite para ferro	V.3.2.4	(1988)
Ensaio-limite para metais pesados	V.3.2.3	(1988)
Ensaio-limite para sulfatos	V.3.2.2	(1988)
Ensaio microbiológico de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Ensaio microbiológico por difusão em ágar	V.5.2.17.1	(1988)

Ensaio microbiológico por turbidimetria	V.5.2.17.2	(1988)
Ensaios químicos	V.3.4	(1988)
Ensaios biológicos	V.5.2	(1988)
Ensaios biológicos, precisão	IV	(1988)
Ensaios biológicos, procedimentos estatísticos	VI	(1988)
Ensaios diretos	VI.4	(1988)
Ensaios estatísticos, exemplos	VI.10	(1988)
Ensaios indiretos quantitativos	VI.5	(1988)
Ensaios indiretos "tudo ou nada"	VI.7	(1988)
Ensaios- Limite para impurezas inorgânicas	V.3.2	(1988)
Eritrosina	24	(1996)
Eritrosina, laca de alumínio	25	(1996)
Eritrosina sódica(veja eritrosina)	24	(1996)
Espectrofotometria de absorção atômica	V.2.13	(1988)
Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e infravermelho	V.2.14	(1988)
Espectrofotometria de fluorescência	V.2.15	(1988)
Espíritos	IV	(1988)
Estatísticas, tabelas	VI.10	(1988)
Estearato de metila	XII.2	(1988)
Estearato de magnésio	26	(1996)
Éster, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Ésteres, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.9	(1988)
Esterilidade, teste	V.5.1.1	(1988)
Esterilização e acondicionamento dos meios de cultura, método geral de pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.4	(1988)
Esterilização, métodos	X	(1988)
Esteróides estranhos, pesquisa	V.3.1.3	(1988)
Esteróides, identificação	V.3.1.2	(1988)
Estimativa da potência e limites de confiança	VI.5.4.	(1988)
Estimativa de erro residual	VI.9.11	(1988)
Estimativa de potência, combinação	VI.8	(1988)
Estolato de eritromicina	XII.2	(1988)
Estrôncio SRA	XII.2	(1988)
Etanol	XII.2	(1988)
Etanol absoluto	XII.2	(1988)
Éter de petróleo	XII.2	(1988)
Éter etílico	XII.2	(1988)
Ética, animais de laboratório	XIII.2.5	(1988)
Eucalipto	27	(1996)
Exemplo de combinação de estimativas de potência	VI.10.4	(1988)
Exemplo de ensaio direto	VI.10.1	(1988)
Exemplo de ensaio indireto "tudo ou nada"	VI.10.3	(1988)
Exemplos de ensaios estatísticos	VI.10	(1988)
Exemplos de ensaios indiretos quantitativos	VI.10.2	(1988)
Extratos	IV	(1988)
Extrato alcoólico de drogas vegetais	V.4.2.10	(2000)
Extratos fluidos	IV	(1988)
Extratos moles	IV	(1988)
Extratos secos	IV	(1988)
F		
Faixa de destilação e temperatura de ebulição, determinação	V.2.3	(1988)
Farmacognosia, métodos	V.4	(1988)
FD & C Blue nº 1 (veja azul brilhante)	8	(1996)
FD & C Blue nº 2 (veja indigotina)	34	(1996)

FD & C Red nº 2 (veja ponceau 4R)	59	(1996)
FD & C Red nº 3 (veja eritrosina)	24	(1996)
FD & C Red nº 40 (veja vermelho 40)	73	(1996)
FD & C Yellow nº 6 (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
FD & C Yellow nº 5 (veja tartrazina)	70	(1996)
Felipressina, ensaio biológico	V5.2.15	(1988)
Fenol	XII.2	(1988)
Fenoltaleína	XII.2	(1988)
Fenoltaleína 1	XII.1	(1988)
Fenoltaleína 0,1%	XII.2	(1988)
Fenotiazinas, identificação	V3.1.5	(1988)
Fenotiazinas, pesquisa de impurezas	V3.1.6	(1988)
2-Fenoxietanol	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio	XII.2	(1988)
Ferricianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Férrico, reações de identificação	V3.1	(1988)
Ferrocianeto de potássio	XII.2	(1988)
Ferrocianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Ferro, reações de identificação	V3.1	(1988)
Ferro, ensaio-limite	V3.2.4	(1988)
Férrico, reações de identificação	V3.1	(1988)
Ferro(oso), reações de identificação	V3.1	(1988)
Fitofármacos, veja preparo de material vegetal	4.1	(1988)
Fluoreto de cálcio	XII.2	(1988)
Fluorescência,espectrofotometria	V2.15	(1988)
Formaldeído	XII.2	(1988)
Formamida	XII.2	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação de peso	V1.1	(1988)
Formas farmacêuticas, determinação do volume	V1.2	(1988)
Fórmula química	IV	(1988)
Fosfato ou ortofosfato, reações de identificação	V3.1	(1988)
Fosfato de potássio monobásico	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, diidratado	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio dibásico, dodecaidratado SR	XII.2	(1988)
Fosfato de sódio tribásico, dodecaidratado	XII.2	(1988)
Fosfato equimolar 0,05 M	XII.2	(1988)
Friabilidade, determinação em comprimidos	V1.3.2	(1988)
Frutose	XII.2	(1988)
Frutose 0,1%	XII.2	(1988)
Funcho	93	(2000)
Fundamentos dos procedimentos estatísticos	V1.2	(1988)
Fusão, determinação de temperatura em gorduras e óleos	V3.3.3	(1988)
Fusão, determinação da temperatura e faixa	V2.2	(1988)

G

Galactose	XII.2	(1988)
Galactose 0,1%	XII.2	(1988)
Géis	IV	(1988)
Gelborange S (veja amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Gelatina	XII.2	(1988)
Genciana	94	(2000)
Generalidades	IV	(1988)
Genética, animais de laboratório	XIII.2.4	(1988)
Glicerol	XII.2	(1988)

Glicerol	95	(2000)
Glicose	28	(2000)
Glicose	XII.2	(1988)
Glicose 0,1%	XII.2	(1988)
Glossário de símbolos	VI.1	(1988)
Glucagon, ensaio biológico	V.5.2.5	(1988)
Gonadorelina, ensaio biológico	V.5.2.10	(1988)
Gonadotrofina coriônica	29	(1996)
Gonadotrofina coriônica, solução injetável	29.1	(1996)
Gonadotrofina coriônica, ensaio biológico	V.5.2.9	(1988)
Gonadotrofina crônica humana, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)
Gonadotrofina sérica, ensaio biológico	V.5.2.8	(1988)
Gorduras e óleos, determinações	V.3.3	(1988)
Granulometria dos pós, determinação	V.2.11	(1988)

H

Hamamélis	30	(1996)
Heparina cálcica	31	(1996)
Heparina cálcica, solução injetável	31.1	(1996)
Heparina, ensaio biológico	V.5.2.6	(1988)
Heparina, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)
Heparina sódica	XII.2	(1988)
Heparina sódica	32	(1996)
Heparina sódica, solução injetável	32.1	(1996)
Heptano	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Heptano	XII.2	(1988)
Hexano	XII.2	(1988)
<i>n</i> -Hexano	XII.2	(1988)
Hidraste	96	(2000)
Hidrato de cloral	XII.2	(1988)
Hidroclorotiazida	33	(1996)
Hidroclorotiazida, comprimidos	33.1	(1996)
Hidróxido de amônio	XII.2	(1988)
Hidróxido de amônio 6 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio saturado a 25 °C	XII.2	(1988)
Hidróxido de cálcio, solução saturada	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio alcoólico 0,5 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio aproximadamente 0,5 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Hidróxido de potássio <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Hidróxido de sódio	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i>	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Hidróxido de sódio SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de sódio, solução concentrada SR	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio	XII.2	(1988)
Hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Hidroxila, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.12	(1988)
Hidroxitolueno butilado	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio	XII.2	(1988)
Hipofosfito de sódio SR	XII.2	(1988)
Hipofosfito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Histamina, teste para	V.5.1.5	(1988)

Histórico	II	(1988)
Hormônio do crescimento (<i>veja somatotrofina</i>)	V5.2.16	(1988)
I		
Identificação de esteróides por cromatografia em camada delgada	V3.1.2	(1988)
Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada	V3.1.5	(1988)
Identificação, reações	V3.1	(1988)
Identificação e pesquisa de patógenos, método geral	V5.1.7	(1988)
Imidazol	XII.2	(1988)
Impurezas	IV	(1988)
Impurezas inorgânicas, ensaios-limite	V3.2	(1988)
Incineração até peso constante	IV	(1988)
Indicadores	X.2	(1988)
Indicadores biológicos	IV	(1988)
Indicadores, generalidades	XII.1	(1988)
Índice de acetila, determinação em gorduras e óleos	V3.3.13	(1988)
Índice de acidez, determinação em gorduras e óleos	V3.3.7	(1988)
Índice de amargor, determinação em drogas vegetais	V4.2.11	(2000)
Índice de ésteres, determinação em gorduras e óleos	V3.3.9	(1988)
Índice de espuma, determinação em drogas vegetais	V4.2.9	(1988)
Índice de hidroxila, determinação em gorduras e óleos	V3.3.12	(1988)
Índice de intumescência, determinação em drogas vegetais	V4.2.13	(2000)
Índice de iodo, determinação em gorduras e óleos	V3.3.10	(1988)
Índice de peróxidos, determinação em gorduras e óleos	V3.3.11	(1988)
Índice de refração, determinação	V2.6	(1988)
Índice de refração, determinação em gorduras e óleos	V3.3.4	(1988)
Índice de saponificação, determinação em gorduras e óleos	V3.3.8	(1988)
Índigo carmim (<i>veja indigotina</i>)	34	(1996)
Indigotina	34	(1996)
Indigotina, laca de alumínio	35	(1996)
Infravermelho, espectrofotometria de absorção	V2.14	(1988)
Injetáveis	IV	(1988)
Injetável de insulina neutra (<i>veja insulina neutra, injetável de</i>)	36.1	(1996)
Injetável de insulina zinco e protamina	38	(1996)
INS 102 (<i>veja tartrazina</i>)	70	(1996)
INS 110 (<i>veja amarelo crepúsculo</i>)	5	(1996)
INS 120 (<i>veja carmim da cochonilha</i>)	14	(1996)
INS 123 (<i>veja amaranço</i>)	3	(1996)
INS 124 (<i>veja ponceau 4R</i>)	59	(1996)
INS 127 (<i>veja eritrosina</i>)	24	(1996)
INS 129 (<i>veja vermelho 40</i>)	73	(1996)
INS 133 (<i>veja azul brilhante</i>)	8	(1996)
INS 141 ii (<i>veja clorofilina cupro-sódica</i>)	17	(1996)
Insulina	36	(1996)
Insulina (bovina e suína) (<i>veja insulina</i>)	36	(1996)
Insulina, duração do efeito	V5.2.4	(1988)
Insulina, ensaio biológico	V5.2.3	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio duplo cruzado)	VI.10.2	(1988)
Insulina, ensaio estatístico (ensaio tudo ou nada)	VI.10.3	(1988)
Insulina humana	37	(1996)
Insulina humana, solução injetável	37.1	(1996)
Insulina lenta, suspensão injetável de (<i>veja insulina zínica (composta), suspensão de</i>)	40	(1996)
Insulina neutra, injetável de	36.1	(1996)
Insulina NPH, suspensão injetável de (<i>veja insulina zinco e protamina, injetável de</i>)	38	(1996)

Insulina ultra-lenta, suspensão injetável de (<i>veja</i> insulina zíncica (cristalina) suspensão de)	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de	40	(1996)
Insulina zíncica (cristalina), suspensão de	39	(1996)
Insulina zinco, suspensão injetável de (<i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão injetável de)	40	(1996)
Insulina zinco e protamina, injetável de	38	(1996)
Interpretação da precisão dos dados numéricos e limites de tolerância	IV	(1988)
Iodeto de mercúrio (II)	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio aproximadamente <i>M</i> (<i>veja</i> modelo do potássio SR)	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Iodeto de potássio mercúrico alcalino	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio	XII.2	(1988)
Iodeto de sódio em ácido acético	XII.2	(1988)
Iodeto, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Iodo, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.10	(1988)
Iodo	XII.2	(1988)
Iodo SR	XII.2	(1988)
Iodo 0,5% SR	XII.2	(1988)
Iodo 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Iodobismutato de potássio SR	XII.2	(1988)
Iodobismutato de potássio, aquo-acético	XII.2	(1988)
Iodo 1% em metanol	XII.2	(1988)
Íons, grupos e funções, reações de identificação	V.3.1.1	(1988)
Ipecacuanha	41	(1996)
Irganox 1010	XII.2	(1988)
Irganox 1076	XII.2	(1988)
Irganox P 5.800	XII.2	(1988)
J		
Jaborandi	42	(1996)
K		
Karl-Fischer, reagente	V.2.20.1	(1988)
L		
Lactato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Lactose	43	(1996)
Lactose	XII.2	(1988)
Lactose 0,1%	XII.2	(1988)
Lanolina anidra	44	(1996)
Laurato de metila	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio	XII.2	(1988)
Laurilsulfato de sódio SR	XII.2	(1988)
Lecitina	XII.2	(1988)
Limites de confiança e potência média ponderada	VI.8.1	(1988)
Limites de tolerância, interpretação dos dados numéricos	IV	(1988)
Limpidez de soluções, reações químicas	IV	(1988)
Lipressina, ensaio biológico	V.5.2.14	(1988)
Líquidos, cor	V.2.12	(1988)
Lítio, reações de identificação	V.3.1	(1988)

Lítio SRA	XII.2	(1988)
Loções	IV	(1988)

M

Macrogol 300	XII.2	(1988)
Magnésio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Magnésio SRA	XII.2	(1988)
Magnésio, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Magneson	XII.2	(1988)
Magneson I	XII.1	(1988)
Maleato de dexclorfeniramina	45	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, comprimidos	45.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução injetável	45.2	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina, solução oral	45.3	(1996)
Malva	97	(2000)
Manitol	46	(1996)
Massa atômica relativa	IV	(1988)
Massas atômicas. símbolos e nomes	XIII.3	(1988)
Massa, determinação	V.2.1	(1988)
Matéria insaponificável, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.14	(1988)
Material de acondicionamento e embalagem	IV	(1988)
Material para cromatografia	V.2.17.6	(1988)
Material plástico	IX.1.1	(1988)
Material plástico, recipientes	IX.2.2	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes	IX.1	(1988)
Matéria estranha, determinação em drogas vegetais	V.4.2.2	(1988)
Materiais plásticos à base de cloreto de polivinila (PVC)	IX.1.1.1	(1988)
Materiais empregados na fabricação de recipientes	IX.1	(1988)
Médias móveis	VI.6	(1988)
Medicamentos pressurizados	IV	(1988)
Medidas aproximadas e doses	IV	(1988)
Medidas de pressão	IV	(1988)
Meio não-aquoso, titulações	V.3.4.5	(1988)
Meios de cultura recomendados para ensaios microbiológicos de antibióticos ..	V.5.2.17	(1988)
Meios de cultura, para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.4	(1988)
Meios de cultura, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Menotrofina, ensaio biológico	V.5.2.11	(1988)
Mercurio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercurio II, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercurio I, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Mercurio	XII.2	(1988)
Mercurio SRA	XII.2	(1988)
Metabissulfito sódico	XII.2	(1988)
Metais pesados, ensaio-limite	V.3.2.3	(1988)
Metanol	XII.2	(1988)
Metenamina	XII.2	(1988)
Metildopa	47	(1996)
Metildopa, comprimidos	47.1	(1996)
Método da destilação azeotrópica, determinação de água	V.2.20.2	(1988)
Métodos biológicos	V.5	(1988)
Método de combustão em frasco de oxigênio	V.3.4.3	(1988)
Método de filtração por membrana, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Método geral para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7	(1988)
Método gravimétrico, determinação de água	V.2.20.3	(1988)
Método de inoculação direto, teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)

Métodos químicos	V3	(1988)
Métodos químicos, esterilização	X.1.2	(1988)
Método volumétrico, determinação de água	V2.20.1	(1988)
Metodologia para o teste de sensibilidade aos antibacterianos, antibiograma	XIII.1	(1988)
Metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos	VIII	(1988)
Métodos de análise	V	(1988)
Métodos de análise de drogas vegetais, amostragem	V4.2.1	(2000)
Métodos de análise de drogas vegetais	V4.2	(2000)
Métodos de esterilização	X.1	(1988)
Métodos de farmacognosia	V4	(1988)
Métodos de farmacognosia, amostragem qualitativa	V4.1.1	(2000)
Métodos de farmacognosia, determinação de matéria estranha	V4.2.2	(2000)
Métodos de preparação	X	(1988)
Métodos físicos e físico-químicos	V2	(1988)
Métodos físicos, esterilização	X.1.1	(1988)
Métodos químicos, esterilização	V3	(1988)
Metoxiazobenzeno	XII.2	(1988)
Metoxiazobenzeno SR	XII.2	(1988)
Metóxido de potássio	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio	XII.2	(1988)
Metóxido de sódio 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Metoxila, determinação	V.3.4.6	(1988)
Metronidazol	48	(1996)
Metronidazol, comprimidos	48.1	(1996)
Microrganismos recomendados para ensaio microbiológico de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Microrganismos empregados em testes e ensaios	XIII.5	(1988)
Microrganismos viáveis, contagem	V.5.1.6	(1988)
Miristato de metila	XII.2	(1988)
Mistura anidrido acético-piridina SR	XII.2	(1988)
Mistura composta de calcona, indicador	XII.1	(1988)
Mistura de negro de eriocromo T	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio	XII.2	(1988)
Molibdato de amônio SR	XII.2	(1988)
Molibdovanádio SR	XII.2	(1988)
Monoestearato de sorbitano	49	(1996)
Monolaurato de sorbitano	50	(1996)
Monoleato de sorbitano	51	(1996)
Monopalmitato de sorbitano	52	(1996)
N		
1-Naftilamina	XII.2	(1988)
2-Naftol	XII.2	(1988)
2-Naftol SR	XII.2	(1988)
1-Naftolbenzeína I	XIII.1	(1988)
1-Naftolfaleína I	XII.1	(1988)
Naphтол Rot S(veja amaranço)	3	(1996)
Nefelometria e turbidimetria	V.2.16	(1988)
Negro de eriocromo T I	XII.1	(1988)
Negro de eriocromo T	XII.2	(1988)
Nifedipino	53	(1996)
Nifedipino, cápsulas	53.1	(1996)
Nitrato de pilocarpina	54	(1996)
Ninidrina	XII.2	(1988)
Ninidrina SR	XII.2	(1988)
Nitrato, reações de identificação	V.3.1	(1988)

Nitrato de amônio	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio, solução saturada	XII.2	(1988)
Nitrato de amônio SR	XII.2	(1988)
Nitrato de bário	XII.2	(1988)
Nitrato de bário 0,05 M	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II)	XII.2	(1988)
Nitrato de cobalto(II) SR	XII.2	(1988)
Nitrato de chumbo	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio	XII.2	(1988)
Nitrato de lantânio SR	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I)	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(I) SR	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II)	XII.2	(1988)
Nitrato de mercúrio(II) 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M	XII.2	(1988)
Nitrato de prata 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Nitrato de prata	XII.2	(1988)
Nitrato de prata SR	XII.2	(1988)
Nitrato de tório	XII.2	(1988)
Nitrato fenilmercúrico	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio SR	XII.2	(1988)
Nitrito de sódio 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Nitrito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Nitrobenzeno	XII.2	(1988)
Nitrogênio, determinação pelo método de Kjeldahl	V.3.4.2	(1988)
Nitrogênio em aminas aromáticas primárias	V.3.4.1	(1988)
Nome químico	IV	(1988)
Nomenclatura	IV	(1988)
Nomes, símbolos e massas atômicas	XIII.3	(1988)
Nova coccina (veja ponceau 4R)	59	(1996)
Nutrição, animais de laboratório	XIII.2.3	(1988)

O

Odor, generalidades	IV	(1988)
Óleos essenciais, determinação em drogas vegetais	V.4.2.6	(1988)
Óleos fixos, determinação em drogas vegetais	V.4.2.7	(1988)
Óvulos	IV	(1988)
Oxalato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Oxalato de amônio	XII.2	(1988)
Oxalato de amônio I	XII.1	(1988)
Oxalato de amônio SR	XII.2	(1988)
Oxalato de potássio	XII.2	(1988)
Óxido de alumínio	XII.2	(1988)
Óxido de hólmio	XII.2	(1988)
Óxido de magnésio	XII.2	(1988)
Óxido mercúrico	XII.2	(1988)
Oxitocina, ensaio biológico	V.5.2.1	(1988)
Oxitocina, ensaio estatístico	VI.10.2	(1988)

P

Padrões e substâncias de referência	IV	(1988)
Paládio SRA	XII.2	(1988)
Palmitato de metila	XII.2	(1988)

Papel amarelo titan	XII.1	(1988)
Papel de amido iodetato	XII.1	(1988)
Papel de fenolfaleína	XII.1	(1988)
Papel de prata-manganês	XII.2	(1988)
Papel de tornassol azul	XII.1	(1988)
Papel de tornassol vermelho	XII.1	(1988)
Papel de vermelho de congo	XII.1	(1988)
Pastas	IV	(1988)
Patógenos, método geral	V.5.1.7	(1988)
Pentóxido de fósforo	XII.2	(1988)
Pentóxido de vanádio	XII.2	(1988)
Peptona	XII.2	(1988)
Perda por dessecação, determinação	V.2.9	(1988)
Perda por dessecação, determinação de água	IV	(1988)
Permanganato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Permanganato de potássio	XII.2	(1988)
Permanganato de potássio SR	XII.2	(1988)
Peroxidissulfato de amônio	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 3%	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio concentrado	XII.2	(1988)
Peróxido de hidrogênio 30 volumes SR	XII.2	(1988)
Peróxido, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.11	(1988)
Peróxido, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Persulfato de sódio	XII.2	(1988)
Peso constante, dessecação	IV	(1988)
Peso, determinação em formas farmacêuticas	V.1.1	(1988)
Pesos e medidas	IV	(1988)
Pesquisa de esteróides estranhos por cromatografia em camada delgada	V.3.1.3	(1988)
Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada	V.3.1.6	(1988)
Pesquisa de substâncias relacionadas a sulfonamidas por cromatografia em camada delgada	V.3.1.4	(1988)
pH, determinação	V.2.19	(1988)
Piridina	XII.2	(1988)
Pirogênicos, teste	V.5.1.2	(1988)
Plástico, material	IX.1.1	(1988)
Pó para soluções injetáveis:		
Ampicilina sódica	79.1	(2000)
Benzilpenicilina potássica	83.1	(2000)
Benzilpenicilina sódica	85.1	(2000)
Sulfato de estreptomicina	112.1	(2000)
Somatropina	65.1	(1996)
Pó para suspensões injetáveis:		
Ampicilina triidratada	78.3	(2000)
Benzilpenicilina benzatina	82.1	(2000)
Benzilpenicilina procaina	84.1	(2000)
Pó para suspensões orais:		
Amoxicilina triidratada	76.2	(2000)
Ampicilina	77.3	(2000)
Ampicilina triidratada	78.4	(2000)
Poder rotatório, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.5	(1988)
Poder rotatório e poder rotatório específico, determinação	V.2.8	(1988)
Polarografia	V.2.18	(1988)
Polarografia de pulso	V.2.18	(1988)
Poliacrilamida	XII.2	(1988)
Poliestireno	IX.1.1.2.4	(1988)

Poliestireno opaco	IX.1.1.2.5	(1988)
Polietileno de alta densidade	IX.1.1.2.2	(1988)
Polietileno de baixa densidade	IX.1.1.2.1	(1988)
Poliolefinas	IX.1.1.2	(1988)
Polipropileno	IX.1.1.2.3	(1988)
Polissorbato 20	55	(1996)
Polissorbato 40	56	(1996)
Polissorbato 60	57	(1996)
Polissorbato 80	58	(1996)
Polissorbato 80	XII.2	(1988)
Pomadas	IV	(1988)
Ponceau 4R	59	(1996)
Ponceau 4R, laca de alumínio	60	(1996)
Porcentagens	IV	(1988)
Pós, determinação da granulometria	V.2.11	(1988)
Potássio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Potássio SRA	XII.2	(1988)
Potência e limites de confiança, estimativa	VI.5.4	(1988)
Potência média ponderada e limites de confiança	VI.8.1	(1988)
Prata, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Praziquantel	61	(1996)
Praziquantel, comprimidos	61.1	(1996)
Prazo de validade	IV	(1988)
Precisão dos ensaios biológicos	IV	(1988)
Prednisolona	XII.2	(1988)
Prednisona	XII.2	(1988)
Prednisona	98	(2000)
Prednisona, comprimidos	98.1	(2000)
Prefácio	I	(1988)
Preparo de soluções	IV	(1988)
Preparações tópicas semi-sólidas	IV	(1988)
Preparação do material para análise microscópica	V.4.1.2	(2000)
Preparo de material vegetal para observação e estudos histológicos	V.4.1	(2000)
Pressão reduzida	IV	(1988)
Preto brilhante BN	XII.2	(1988)
Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos	VI	(1988)
Procedimentos técnicos aplicados a medicamentos	VI	(1988)
Processos de fabricação	IV	(1988)
Produção de discos	VIII.1	(1988)
Produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos ...	VIII	(1988)
Propilenoglicol	62	(1996)
Propilenoglicol	XII.2	(1988)
Protamina (sulfato), ensaio biológico	V.5.2.7	(1988)
Prova em branco	IV	(1988)
Púrpura de bromocresol I	XII.1	(1988)
Púrpura de metacresol I	XII.1	(1988)

Q

Quadrado latino, tipos de delineamento	VI.5.1	(1988)
Quinalizarina	XII.2	(1988)
Quina-vermelha	99	(2000)

R

Radiofármacos	VII	(1988)
Reações de identificação (conceito)	IV	(1988)

Reações de identificação	V.3.1	(1988)
Reações químicas e limpidez de soluções	IV	(1996)
Reagentes	XII	(1988)
Reagente de púrpura de bromocresol	XII.1	(1988)
Reagentes e soluções reagentes	XII.2	(1988)
Reagentes, indicadores, soluções reagentes, soluções indicadoras, soluções colorimétricas e soluções volumétricas	IV	(1988)
Recipientes	IX.2	(1988)
Recipientes de material plástico	IX.2.2	(1988)
Recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)
Recipientes e materiais empregados na sua fabricação	IX	(1988)
Refração, determinação do índice	V.2.6	(1988)
Requisitos para a produção de discos e metodologia para teste de sensibilidade aos antibacterianos	VIII	(1988)
Resazurina	XII.2	(1988)
Resazurina I	XII.1	(1988)
Resíduo por incineração, determinação	V.2.10	(1988)
Resistência mecânica em comprimidos, determinação	VI.3	(1988)
Resorcinol	XII.2	(1988)
Resorcinol I	XII.1	(1988)
Rotulagem	IV	(1988)

S

Sacarose	63	(1996)
Sacarose	XII.2	(1988)
Sacarose 0,1%	XII.2	(1988)
Safranina 0	XII.2	(1988)
Salicilato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Saponificação, determinação do índice em gorduras e óleos	V.3.3.8	(1988)
Segurança biológica, testes	V.5.1	(1988)
Sene	64	(1996)
Sílica-gel dessecada	XII.2	(1988)
Sílica-gel "G"	XII.2	(1988)
Sílica-gel "GF 254"	XII.2	(1988)
Sílica-gel "H"	XII.2	(1988)
Sílica-gel "HF 254"	XII.2	(1988)
Símbolos, glossário de procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos	VI.1	(1988)
Sódio, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sódio SRA	XII.2	(1988)
Solidificação, determinação da temperatura em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Solubilidade por fases, análise	V.2.21	(1988)
Solubilidade	IV	(1988)
Solução de bário 10 ppm	XII.2	(1988)
Solução de cádmio 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de cloreto 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de estanho 5 ppm	XII.2	(1988)
Solução de Karl-Fischer	XII.2	(1988)
Solução de zinco 10 ppm	XII.2	(1988)
Soluções e reagentes	XII.2	(1988)
Solução injetável de insulina (regular) (veja insulina neutra, injetável de)	36.1	(1996)
Soluções empregadas nos ensaios microbiológicos de antibióticos	V.5.2.17	(1988)
Soluções indicadoras (veja indicadores)	XII.1	(1988)
Soluções injetáveis:		
Butilbrometo de escopolamina	12.2	(1996)
Cloridrato de bupivacaína	90.1	(2000)

Cloridrato de bupivacaína e glicose	90.2	(2000)
Cloridrato de prometazina	21.2	(1996)
Cloridrato de verapamil	22.2	(1996)
Diazepam	23.3	(1996)
Gonadotrofina coriônica	29.1	(1996)
Heparina cálcica	31.1	(1996)
Heparina sódica	32.1	(1996)
Insulina (<i>veja</i> insulina neutra, injetável de)	36.1	(1996)
Insulina (regular) (<i>veja</i> insulina neutra injetável de)	36.1	(1996)
Insulina humana	37.1	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.2	(1996)
Soluções oftálmicas:		
Cloridrato de pilocarpina	20.1	(2000)
Soluções orais:		
Cloridrato de difenidramina	18.2	(1996)
Cloridrato de prometazina	21.3	(1996)
Diazepam	23.4	(1996)
Maleato de dexclorfeniramina	45.3	(1996)
Sulfato ferroso	69.2	(1996)
Soluções reagentes, indicadoras, colorimétricas e volumétricas		
	IV.	(1988)
Soluções volumétricas		
	XII.3	(2000)
Somatotrofina, ensaio biológico	V.5.2.16	(1988)
Somatropina	65	(1996)
Somatropina, pó para injeção	65.1	(1996)
Sorbitol	66	(1996)
Sorbitol, solução a 70%	67	(1996)
Sorbitol, solução a 70% rica em sorbitol	68	(1996)
Soros hiperimunes para uso humano	100	(2000)
Soro antibotrópico	101	(2000)
Soro antibotrópico-crotálico	102	(2000)
Soro antibotrópico-iaquetico	103	(2000)
Soro antibotulínico	104	(2000)
Soro anticrotálico	105	(2000)
Soro antidiftérico	106	(2000)
Soro antielapídico	107	(2000)
Soro antiescorpiónico	108	(2000)
Soro anti-rábico	109	(2000)
Soro antitetânico para uso humano	110	(2000)
Subnitrito de bismuto	XII.2	(1988)
Substâncias adjuvantes	IV	(1988)
Substâncias corantes	XI	(1988)
Substâncias extraíveis por álcool, determinação em drogas vegetais	V.4.2.10	(1988)
Substâncias pressoras, teste	V.5.1.8	(1988)
Substâncias relacionadas a sulfonamidas, pesquisa por cromatografia em camada delgada		
	V.3.1.4	(1988)
Substâncias vasodpressoras, teste	V.5.1.4	(1988)
Succinato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sudan III	XII.2	(1988)
Sulfadiazina	111	(2000)
Sulfadiazina, comprimidos	111.1	(2000)
Sulfanilamida	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico pentaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato cúprico SR	XII.2	(1988)
Sulfato de amônio	XII.2	(1988)
Sulfato de bário	XII.2	(1988)
Sulfato de cádmio	XII.2	(1988)

Sulfato de cálcio hemidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de cálcio solução saturada SR	XII.2.	(1988)
Sulfato de estreptomina	112	(2000)
Sulfato de estreptomina, pó para solução injetável	112.1	(2000)
Sulfato de manganês	XII.2	(1988)
Sulfato de potássio	XII.2	(1988)
Sulfato de protamina	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio anidro	XII.2	(1988)
Sulfato de sódio decaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco heptaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M	XII.2	(1988)
Sulfato de zinco 0,1 M SV	XII.3	(1988)
Sulfato férrico	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal	XII.2	(1988)
Sulfato férrico amoniacal SR	XII.2	(1988)
Sulfato férrico-ferricianeto de potássio SR	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso	69	(1996)
Sulfato ferroso, comprimidos	69.1	(1996)
Sulfato ferroso heptaidratado	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso, solução oral	69.2	(1996)
Sulfato ferroso SR	XII.2	(1988)
Sulfato ferroso 0,5 M	XII.2	(1988)
Sulfato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sulfatos, ensaio-limite	V.3.2.2	(1988)
Sulfeto de amônio em solução	XII.2	(1988)
Sulfeto de amônio SR	XII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio	XXII.2	(1988)
Sulfeto de hidrogênio SR	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio	XII.2	(1988)
Sulfeto de sódio SR	XII.2	(1988)
Sulfito, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Sulfonamidas, substâncias relacionadas, pesquisa por cromatografia em camada delgada	V.3.1.4	(1988)
Sunset Yellow FCF (<i>veja</i> amarelo crepúsculo)	5	(1996)
Supositórios	IV	(1988)
Suspensão de insulina zíncica (composta)	40	(1996)
Suspensão de insulina zíncica (cristalina)	39	(1996)
Suspensão injetável de insulina lenta (<i>veja</i> insulina zíncica (composta), suspensão de)	40	(1996)
Suspensão injetável de insulina NPH (<i>veja</i> insulina zinco e protamina, injetável de)	38	(1996)
Suspensão injetável de insulina ultra-lenta (<i>veja</i> insulina zíncica (cristalina), suspensão de)	39	(1996)
Insulina zíncica (composta), suspensão de	40	(1996)
Suspensões	IV	(1988)

T

Tabelas estatísticas	VI.9	(1988)
Tampão acetato-acetato de amônio	XII.4	(1988)
Tampão acetato-cianato de amônio	XII.4	(1988)
Tampão acetato-ácido clorídrico - pH 3,5	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 4,4	XII.4	(1988)
Tampão acetato - pH 7,0	XII.4	(1988)
Tampão albumina-fosfato - pH 7,2	XII.4	(1988)
Tampão amônia- pH 10,9	XII.4	(1988)

Tampão barbital-pH 8,6	XII.4	(1988)
Tampão cloreto de amônio - pH 10,0	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,0	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 6,8	XII.4	(1988)
Tampão fosfato - pH 7,2	XII.4	(1988)
Tampão fosfato equimolar 0,025- pH 6,86	XII.4	(1988)
Tampão fosfato <i>M</i> /15 - pH 7,0	XII.4	(1988)
Tampão imidazol - pH 7,4	XII.4	(1988)
Tampão tris-cloreto de sódio - pH 7,5	XI.4	(1988)
Tanino	XII.2	(1988)
Tartarato ácido de epinefrina	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio	XII.2	(1988)
Tartarato de sódio e potássio SR	XII.2	(1988)
Tartarato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tartrazina	70	(1996)
Tartrazina, laca de alumínio	71	(1996)
Temperatura ambiente	IV	(1988)
Temperatura de congelamento, determinação	V.2.4	(1988)
Temperatura de ebulição, determinação	V.2.3	(1988)
Temperatura de fusão, determinação	V.2.2	(1988)
Temperatura de fusão, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.2	(1988)
Temperatura de solidificação, determinação em gorduras e óleos	V.3.3.3	(1988)
Tempo de desintegração para comprimidos e cápsulas, determinação	V.1.4.1	(1988)
Tempo de desintegração de supositórios, óvulos e comprimidos vaginais, determinação	V.1.4.2	(1988)
Tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas, determinação	V.1.5	(1988)
Teste de esterilidade	V.5.1.1	(1988)
Teste de pirogênicos	V.5.1.2	(1988)
Teste de toxicidade	V.5.1.3	(1988)
Teste de valores aberrantes	VI.9	(1988)
Teste para histamina	V.5.1.5	(1988)
Teste para substâncias pressoras	V.5.1.8	(1988)
Teste para substâncias vasodepressoras	V.5.1.4	(1988)
Teste de confirmação para pesquisa e identificação de patógenos	V.5.1.7.2	(1988)
Testes de desintegração	V.1.4	(1988)
Testes de segurança biológica	V.5.1	(1988)
Testes de validade	VI.5.3	(1988)
Tetraborato sódico	XII.2	(1988)
Tetraborato sódico 0,01 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Tetracloreto de carbono	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio	XII.2	(1988)
Tetrafenilborato de sódio 0,02 <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Tetraidrofurano	XII.2	(1988)
Tetraiodofluoresceína (veja eritrosina)	24	(1996)
Tetraoxalato de potássio	XII.2	(1988)
Tetraoxalato de potássio 0,05 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Timoftaleína I	XII.1	(1988)
Tinturas	IV	(1988)
Tioacetamida	XII.2	(1988)
Tioacetamida SR	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio I	XII.1	(1988)
Tiocianato de amônio SR	XII.2	(1988)
Tiocianato de amônio 0,1 <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Tiocianato de amônio 0,5 <i>M</i>	XII.2	(1988)

Tiocianato de potássio	XII.2	(1988)
Tiocianato de potássio aproximadamente <i>M</i>	XII.2	(1988)
Tiocianato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tioglicolato de sódio	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i>	XII.2	(1988)
Tiosulfato de sódio 0,1 <i>M</i> SV	XII.3	(1988)
Tiosulfato, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Tipos de delineamento, ensaios indiretos quantitativos	VI.5.1	(1988)
Tipos de vidro, recipientes de vidro	IX.2.1	(1988)
Titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)
Titulações em meio não-aquoso	V.3.4.5	(1988)
Titulações por diazotação	V.3.4.1	(1988)
Título	IV	(1988)
Tolueno	XII.2	(1988)
Torina	XII.2	(1988)
Tornassol I	XII.1	(1988)
Toxicidade, teste	V.5.1.3	(1988)
Toxóide Tetânico Adsorvido	113	(1999)
Trióxido de arsênio	XII.2	(1988)
Trióxido de cromo	XII.2	(1988)
Tropeolina O I	XII.1	(1988)
Tropeolina OO I	XII.1	(1988)
Trombina	XII.2	(1988)
Tromboplastina	XII.2	(1988)
Trometamina	XII.2	(1988)
Turbidimetria e nefelometria	V.2.16	(1988)
Turbidimetria, ensaio microbiológico	V.5.2.17.2	(1988)

U

Ungüentos, veja preparações tópicas semi-sólidas	IV	(1988)
Unidade de medida	IV	(1988)
Unidades do sistema internacional (SI) usados na farmacopéia e equivalente com outras unidades	XIII.4	(1988)
Uniformidade de doses unitárias	V.1.6	(1996)
Uso e doses	IV	(1988)
Ultravioleta, visível e infravermelho, espectrofotometria e absorção	V.2.14	(1988)

V

Vacina antidifétrica e antitetânica adsorvida uso adulto	114	(2000)
Vacina antidifétrica e antitetânica adsorvida uso infantil	115	(2000)
Vacina antidifétrica, antitetânica e antipertussis adsorvida	116	(2000)
Vacina BCG	117	(2000)
Vacina contra hepatite B recombinante	118	(2000)
Vacina contra raiva uso humano (CCL)	119	(2000)
Vacina contra raiva uso humano	120	(2000)
Vacina de vírus inativados contra poliomielite	121	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba	122	(2000)
Vacina de vírus vivos contra cachumba, rubéola e sarampo	123	(2000)
Vacina de vírus vivos contra febre amarela	124	(2000)
Vacina de vírus vivos contra rubéola	125	(2000)
Vacina de vírus vivos contra sarampo	126	(2000)
Vacina oral contra poliomielite tipos 1, 2 e 3	127	(2000)
Vacinas para uso humano	128	(2000)

Valeriana	72	(1996)
Validade, testes	VI.5.3	(1988)
Valores aberrantes	VI.3	(1988)
Variância, análise	VI.5.2	(1988)
Vasopressina, ensaio biológico	V.5.2.13	(1988)
Varfarina sódica	XII.2	(1988)
Vegetal, preparo do material para observação e estudos histológicos	V.4.1	(1988)
Verde de bromocresol I	XII.1	(1988)
Verde de metila I	XII.1	(1988)
Vermelho ácido 51 (veja eritrosina)	24	(1996)
Vermelho alimento 7 (veja ponceau 4R)	59	(1996)
Vermelho alimento 9 (veja amaranço)	3	(1996)
Vermelho alimento 14 (veja eritrosina)	24	(1996)
Vermelho alimento 17 (veja vermelho 40)	73	(1996)
Vermelho cresol I	XII.1	(1988)
Vermelho de cochonilha (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Vermelho de congo I	XII.1	(1988)
Vermelho de fenol I	XII.1	(1988)
Vermelho 40	73	(1996)
Vermelho 40, laca de alumínio	74	(1996)
Vermelho de metila I	XII.1	(1988)
Vermelho de quinaldina I	XII.1	(1988)
vermelho natural 4 (veja carmim da cochonilha)	14	(1996)
Vidro, controle de qualidade de frascos	IX.2.1	(1988)
Vidro, recipientes	IX.2.1	(1988)
Viscosidade, determinação	V.2.7	(1988)
Volume, determinação em formas farmacêuticas	V.1.2	(1988)
X		
Xantina, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Xaropes	IV	(1988)
Z		
Zinco ativado	XII.2	(1988)
Zinco granulado	XII.2	(1988)
Zinco, reações de identificação	V.3.1	(1988)
Zinco SRA	XII.2	(1988)
Zinco, titulações complexométricas	V.3.4.4	(1988)