

(Brasão da República)

Manual para Elaboração de

Monografias para a

Farmacopeia Brasileira

1ª edição

2012

Ficha Catalográfica

Nesta página, ficará o Copyright, a ficha catalográfica e os nomes das autoridades (Presidente da República, Ministro da Saúde, Diretores da Anvisa, etc) de maneira semelhante ao que foi publicado na Farmacopeia Brasileira, 5ª edição.

Esta página é a contracapa do livro.

**RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. XX, DE XX DE XX
DE 2012**

Aprova a primeira edição do Manual para Elaboração de Monografias para a Farmacopeia Brasileira e dá outras providências.

Diretor-Presidente da Anvisa

SUMÁRIO

1	PREFÁCIO	6
2	FARMACOPEIA BRASILEIRA	8
3	OBSERVAÇÕES GERAIS	13
3.1	Notas sobre o estilo da redação das monografias	13
3.2	Referências cruzadas nas monografias	13
3.3	Números e sinais	14
3.4	Grafia das unidades	14
3.5	Notação de grandeza	15
3.6	Figuras e Tabelas	15
3.7	Reagentes e soluções	17
3.8	Prova em branco	18
3.9	Padrões e Substâncias Químicas de Referência (SQR)	18
3.10	Organismos vivos	19
3.11	Procedimentos especiais	19
4	REDAÇÃO DE MONOGRAFIAS DE INGREDIENTES FARMACÊUTICOS (ATIVOS E ADJUVANTES)	20
4.1	Apresentação	20
4.2	Especificação geral	27
4.3	Descrição	28
4.4	Identificação	30
4.5	Ensaio de pureza	33
4.6	Testes de segurança biológica	36
4.7	Doseamento	37
4.8	Embalagem e armazenamento	46
4.9	Rotulagem	46
4.10	Classe terapêutica ou categoria	46
4.11	Modelo de monografia para insumo farmacêutico	47
5	REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA	57
5.1	Apresentação	57
5.2	Especificação geral	57
5.3	Identificação	58
5.4	Características	58
5.5	Teste de dissolução	59
5.6	Ensaio de pureza	60
5.7	Outros testes	60
5.8	Testes de segurança biológica	61
5.9	Doseamento	61
5.10	Embalagem e armazenamento	63
5.11	Rotulagem	63
5.12	Modelo de monografia de especialidade farmacêutica	63
6	REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE PLANTA VEGETAL	77
6.1	Apresentação	77
6.2	Sinonímia científica (quando for o caso)	78
6.3	Nomes Populares (ou Nome Popular)	78
6.4	Características	78
6.5	Descrição macroscópica	79
6.6	Descrição microscópica	79
6.7	Descrição microscópica do pó (quando for o caso)	79

6.8 Identificação.....	80
6.9 Ensaios de pureza.....	80
6.10 Testes de segurança biológica (quando for o caso)	80
6.11 Determinações específicas	80
6.12 Doseamento	81
6.13 Embalagem e armazenamento	82
6.14 Rotulagem (quando for o caso)	82
6.15 Ilustrações.....	82
6.16 Modelo de monografia de planta medicinal	82
7 REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE IMUNOBOLÓGICOS, HEMOCOMPONENTES E HEMODERIVADOS.....	95
7.1 Apresentação	95
7.2 Descrição.....	95
7.3 Identificação	95
7.4 Características	95
7.5 Ensaios físico-químicos	95
7.6 Testes de segurança biológica	95
7.7 Doseamento	96
7.8 Termoestabilidade	96
7.9 Embalagem e armazenamento	96
7.10 Rotulagem (quando for o caso)	96
7.11 Modelo de monografia de imunobiológicos, hemocomponentes e hemoderivados	96
ANEXO A - NOMES, SÍMBOLOS, NÚMEROS ATÔMICOS E MASSAS ATÔMICAS RELATIVAS	114
ANEXO B - TERMOS DESCRITIVOS DE SOLUBILIDADE	117
ANEXO C - ORIENTAÇÃO PARA A DESCRIÇÃO DE ÓRGÃOS VEGETAIS	118
ANEXO D - ACRÔNIMOS PARA UTILIZAÇÃO NAS LEGENDAS DAS ILUSTRAÇÕES DE MONOGRAFIAS DA FARMACOPEIA BRASILEIRA	122

1 PREFÁCIO

A elaboração e harmonização de textos e de monografias da Farmacopeia Brasileira (**FB**) estão dentre os principais propósitos dos trabalhos desenvolvidos pela Comissão da Farmacopeia Brasileira (**CFB**) em consonância com o Comitê Técnico Temático (**CTT**) responsável por essa atividade. Ao se desenvolver; revisar e/ou atualizar textos ou métodos que integrarão as edições atualizadas da farmacopeia, há de se pensar em um complexo trabalho que exigirá recursos de diversas naturezas, tais como aportes laboratoriais; aportes bibliográficos; suplementação financeira e, em especial, um grupo de pesquisadores com vocação para essa tarefa.

Em se tratando do Código Oficial Farmacêutico Brasileiro, com força de lei, os textos apresentados devem primar pela facilidade de compreensão e pela objetividade, o que se consegue por meio de minucioso estudo laboratorial corroborado por meio de validações parciais interlaboratoriais. A **FB** é oficial e sua utilização é compulsória na cadeia produtiva farmacêutica brasileira, com o propósito de garantir à população medicamentos com eficácia, segurança e qualidade. Destaca-se o importante papel, de caráter técnico e científico, inerente aos trabalhos de elaboração e validação de um texto farmacopeico.

A revisão textual; os ensaios laboratoriais e a harmonização conceitual exercem, portanto, fundamental papel na construção da farmacopeia e de seus componentes, pois constituem uma das etapas finais da publicação, antecedendo à sua diagramação e impressão final.

A constante busca para aprimoramento desse código levou à criação de um grupo especialmente voltado para essa ação, composto de profissionais competentes, na área fim do objeto e no vernáculo da língua portuguesa. A padronização estrutural do conteúdo das monografias e a sistemática de trabalho para a revisão e harmonização dos textos para publicação da quinta edição da **FB** e de seus cinco componentes foi trabalho hercúleo dos membros do Comitê Técnico Normalização de Textos e Identidade Visual da Farmacopeia Brasileira (**CTTNOR**).

Visando orientar os profissionais que desenvolvem; revisam e atualizam a farmacopeia e seus componentes, uma primeira versão de um “Guia para Redação das Monografias da Farmacopeia Brasileira”, baseado no “*Guide for drafting of the European Pharmacopoeia*” foi elaborado em 2002. Com o decorrer dos anos e, em função das necessidades de alteração estrutural e ajuste às normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e do INMETRO, foram lançadas versões revisadas em 2003, 2004 e 2005, para se chegar nessa atual versão agora nominada “**MANUAL PARA ELABORAÇÃO DE MONOGRAFIAS PARA A FARMACOPEIA BRASILEIRA**”.

Pelo atual Regimento Interno da **CFB**, foi criado o **CTTNOR** que passou a ter sob sua responsabilidade a revisão e atualização constante desse **MANUAL** bem como a proposição de novas regras para redação dos impressos da **FB**. É ainda de sua competência, subsidiar a **CFB** e a ANVISA em assuntos referentes ao formato e identidade visual da **FB** e de seus componentes. Tem, ainda, a prerrogativa de coordenar os trabalhos de harmonização de textos da **FB**; propor atividades de capacitação em assuntos pertinentes ao escopo de atuação do comitê; acompanhar o desenvolvimento dos projetos propostos e indicar soluções aos casos omissos inerentes ao escopo de atuação do **CTT**.

Sendo esse **MANUAL**, fruto de árduo trabalho de abnegados profissionais, dedicado ao crescimento, no país, do respeito às normas harmonizadas de apoio às ações sanitárias, lembramos aos usuários ser essa, uma obra que passará por constantes revisões, sempre que necessário. Todas as contribuições para a sua melhoria serão sempre muito bem vindas.

Gerson Antônio Pianetti
Presidente da CFB

2 FARMACOPEIA BRASILEIRA

COMISSÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA – CFB

PRESIDENTE

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

VICE-PRESIDENTE

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

MEMBROS

ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO

Universidade Federal de Sergipe - UFS

ANA LÚCIA SANTOS DE MATOS ARAÚJO

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação

CLÉVIA FERREIRA DUARTE GARROTE

Universidade Federal de Goiás - UFG

EDUARDO CHAVES LEAL

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/FIOCRUZ

ELFRIDES EVA SCHERMAN SCHAPOVAL

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES

Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

GERSON ANTÔNIO PIANETTI

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

JOSÉ LUIS MIRANDA MALDONADO

Conselho Federal de Farmácia - CFF

KÁTIA REGINA TORRES

Ministério da Saúde - MS

LAURO DOMINGOS MORETTO

Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo - Sindusfarma

LEANDRO MACHADO ROCHA

Universidade Federal Fluminense - UFF

LUIZ ALBERTO LIRA SOARES

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

MÔNICA DA LUZ CARVALHO SOARES
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

ONÉSIMO ÁZARA PEREIRA
Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos - ABIQUIFI

SILVANA TERESA LACERDA JALES
Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil - ALFOB

VLADI OLGA CONSIGLIERI
Universidade de São Paulo - USP

COORDENAÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - Anvisa

MÔNICA DA LUZ CARVALHO SOARES - Coordenadora

Especialistas em Regulação e Vigilância Sanitária

ANDREA REZENDE DE OLIVEIRA

JAIMARA AZEVEDO OLIVEIRA

LUIZ AUGUSTO DA CRUZ

SILVÂNIA VAZ DE MELO MATTOS

COMITÊ TÉCNICO TEMÁTICO NORMATIZAÇÃO DE NOMENCLATURA, TEXTOS

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA - Coordenador
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

FERNANDO HENRIQUE ANDRADE NOGUEIRA
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

ISABELA DA COSTA CÉSAR
Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas - ICF

JOSÉ ANTÔNIO DE AQUINO RIBEIRO
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa

LAÍS SANTANA DANTAS
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

PAULA CRISTINA REZENDE ENÉAS
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

COLABORADORES

ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO
Universidade Federal de Sergipe - UFS

ALLAN WEBERLING MATOS
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

ANA LÚCIA SANTOS DE MATOS ARAÚJO
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação

ANDREA REZENDE DE OLIVEIRA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

ANTÔNIO BASÍLIO PEREIRA
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

BRENO DE CARVALHO E SILVA
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

CARLOS EDUARDO DE OLIVEIRA PEREIRA
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

CHRISTIAN FERNANDES
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

CLÉVIA FERREIRA DUARTE GARROTE
Universidade Federal de Goiás - UFG

EDUARDO CHAVES LEAL
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/FIOCRUZ

ELFRIDES EVA SCHERMAN SCHAPOVAL
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

ÉRICO MARLON DE MORAES FLORES
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

FERNANDO HENRIQUE ANDRADE NOGUEIRA
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

GERSON ANTÔNIO PLANETTI
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

ISABELA DA COSTA CÉSAR
Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas - ICF

JAIMARA AZEVEDO OLIVEIRA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa

JOSÉ ANTÔNIO DE AQUINO RIBEIRO
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa

JOSÉ CARLOS TAVARES CARVALHO
Universidade Federal do Amapá - UNIFAP

JOSÉ LUIS MIRANDA MALDONADO
Conselho Federal de Farmácia - CFF

KÁTIA REGINA TORRES
Ministério da Saúde - MS

LAÍS SANTANA DANTAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

LAURO DOMINGOS MORETTO

Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo - Sindusfarma

LEONARDO BAHIA TAVARES

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

LEANDRO MACHADO ROCHA

Universidade Federal Fluminense - UFF

LÍGIA MARIA MOREIRA DE CAMPOS

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

LUIZ ALBERTO LIRA SOARES

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

LUIZ AUGUSTO DA CRUZ

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

LUIZA DE CASTRO MENEZES CÂNDIDO

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

MARCUS VINÍCIUS DE OLIVEIRA ANDRADE

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

MIRACY MUNIZ DE ALBUQUERQUE

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

MÔNICA DA LUZ CARVALHO SOARES

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA

NAIALY FERNANDES ARAÚJO REIS

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

ONÉSIMO ÁZARA PEREIRA

Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos - ABIQUIFI

PAULA CRISTINA REZENDE ENÉAS

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

PAULA ROCHA CHELLINI

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

SAULO FERNANDES DE ANDRADE

Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

SILVANA TERESA LACERDA JALES

Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil - ALFOB

SILVÂNIA VAZ DE MELO MATTOS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

VLADI OLGA CONSIGLIERI
Universidade de São Paulo - USP

3 OBSERVAÇÕES GERAIS

As informações a seguir têm grande importância na aplicação desse Manual, pois definem termos e expressões usadas na Farmacopeia Brasileira.

3.1 Notas sobre o estilo da redação das monografias

Os textos em que há descrição dos procedimentos devem ser escritos com o verbo no infinitivo, e os resultados esperados com o verbo no presente do indicativo.

O nome da substância, colocado no tópico APRESENTAÇÃO, deve ser evitado em outras partes da monografia. Quando necessário, para maior clareza, usar as expressões “a substância a ser examinada”, “amostra”, “a solução amostra” ou “a solução teste”.

Quando se fizer referência a um método geral da Farmacopeia Brasileira, todas as informações que não estiverem ali indicadas deverão ser incluídas na monografia.

Nomes de marcas são evitados. Nomes próprios usados para designar métodos, reagentes ou aparelhos somente poderão ser usados quando constantes dos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira.

Dimensões de equipamentos e vidrarias são especificadas somente quando estritamente necessário. Quando forem fornecidas as dimensões, usar-se-á o sistema métrico decimal. Antes de prescrever um instrumento ou uma vidraria recomenda-se verificar sua disponibilidade no mercado.

Utilizar fonte Times New Roman (TNR), tamanho 12. Outros tamanhos serão indicados no modelo de monografia, precedidos de T (ex: T 14). Utilizar espaço simples; seguir a numeração à esquerda, que indica os espaços a serem respeitados. O nome em português, o nome genérico internacional (em latim) e a estrutura química devem ser centralizados. O restante do texto deve ser justificado.

Configurar página utilizando espaço 2 para a margem superior, inferior direita e esquerda e espaço 0 para a medianiz, 1,27 para cabeçalho e rodapé. Tamanho do papel A4.

3.2 Referências cruzadas nas monografias

Quando em duas monografias diferentes (ex. insumo farmacêutico e especialidade farmacêutica) forem descritos os mesmos procedimentos, abrevia-se o texto da segunda monografia por referência à primeira. O teste e o nome da monografia referida devem ser grafados em itálico, com a 1ª letra em maiúsculo.

Exemplos

“O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de hidralazina.*”

“Proceder conforme descrito nos testes de *Identificação* da monografia de *Nome da monografia.*”

“Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Nome da monografia.*”

“Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nome da monografia.*”

3.3 Números e sinais

Ao utilizar um número seguido de unidade de medida, escreve-se o algarismo com um espaço separando-o da unidade. Porcentagem é escrita com o símbolo % ligado ao algarismo. Se o número for usado para enumerar, escreve-se por extenso até nove; acima desse, se escreve o algarismo.

Em números até 9999 (incluso), os algarismos são escritos sem espaço; de 10 000 para cima, separa-se por espaço cada grupo de três números. Listas de números são dadas em ordem crescente. Nos casos em que houver decimais, empregar vírgula, o algarismo representante dos décimos e a unidade medida (Ex: 100,5 g).

Exemplos

25 mL; 15%; 105 °C; duas placas de Petri; três vezes; 100 camundongos; seis coelhos; 16 000 pratos teóricos; 1000 mL; duas gotas.

O sinal de multiplicação usado é o símbolo “×” para evitar confusão com a letra “x”. Só usar o ponto quando se referir à unidade de medida.

Exemplos

$$C = \frac{AA \times CP}{AP \times MA \times 10}$$

mPa.s, m².s⁻¹.

Na descrição de testes e doseamentos, quantidade de massa igual ou maior que 0,1 g é expressa em gramas; menor que 0,1 g, em miligramas; e menor que 0,1 mg, em microgramas (µg).

Volume maior que um litro é expresso em litro (L); igual ou menor que um litro, em mililitros (mL); e menor que 0,1 mL, em microlitros (µL).

Atalhos úteis para inserção de alguns símbolos: “×” (de multiplicação, Alt+0215); µ (para micrometros, microlitros, microgramas, Alt+0181); “°” (de graus centígrados e poder rotatório, Alt+167).

3.4 Grafia das unidades

Uma unidade precedida por um algarismo deve ser escrita em forma de abreviatura.

Exemplos

2 kPa; 7 mg, 20 mL.

Quando uma unidade não for precedida de um número, ela deve ser escrita por extenso, exceto quando se referir ao fator de equivalência em doseamentos.

Exemplos

“alguns miligramas”; “por quilograma”.

“Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a...”; “Cada g do resíduo equivale a...”.

As palavras que expressam tempo são sempre escritas por extenso, sem abreviações, mesmo se precedidas de um número.

Exemplo

30 minutos; 25 segundos.

Quando se estabelece um limite com o sinal \pm , escreve-se o símbolo da unidade apenas uma vez. Os números devem estar entre parênteses, como no exemplo. Na ausência do sinal \pm , o símbolo da unidade deve ser repetido.

Exemplos

“(110 \pm 5) °C”; “100 °C a 105 °C”; “(100 \pm 5)%”; “90,0% a 110,0%”.

3.5 Notação de grandeza

Quando uma grandeza for representada por uma letra, essa deve ser escrita em itálico.

Exemplos

l (distância), *c* (concentração).

3.6 Figuras e Tabelas

Se a monografia contiver só uma tabela ela será denominada **Tabela 1**. Se a monografia contiver mais de uma tabela elas receberão numeração iniciando com **Tabela 1**. A palavra **Tabela** com seu respectivo número em algarismo arábico, serão escritos, sobre a tabela, com fonte TNR tamanho doze e negrito, seguidos por um espaço, travessão, espaço novamente e o respectivo título escrito com fonte tamanho dez e negrito, só a primeira letra maiúscula. O título da tabela deve ser finalizado com ponto final. Tudo centralizado em relação à tabela.

As figuras devem ter molduras, sendo a legenda (título) colocada sobre a moldura. A formatação da legenda segue o que foi definido para o título das tabelas. Havendo um complemento da legenda, ele será escrito na parte inferior da moldura, sob um traço de 5 cm. Tabelas de gradiente de eluição não precisam ter título e nem serem numeradas.

Exemplo

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente linear
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente linear
47 – 52	80	20	isocrática

Tabela 1 – Preparação do gel de empilhamento.

<i>Componentes da solução</i>	<i>Volume dos componentes em mL por volume do molde do gel de:</i>							
	<i>1 mL</i>	<i>2 mL</i>	<i>3 mL</i>	<i>4 mL</i>	<i>5 mL</i>	<i>6 mL</i>	<i>8 mL</i>	<i>10 mL</i>
Água	0,68	1,4	2,1	2,7	3,4	4,1	5,5	6,8
Solução de acrilamida ⁽¹⁾	0,17	0,33	0,5	0,67	0,83	1,0	1,3	1,7
Tris <i>M</i> pH 6,8 ⁽²⁾	0,13	0,25	0,38	0,5	0,63	0,75	1,0	1,25
(DSS) 100 g/L de Dodecil Sulfato de Sódio ⁽³⁾	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
(PSA) 100 g/L de Persulfato de Amônia ⁽⁴⁾	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
(TEMED)	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,008	0,01
Tetrametiletilenodiamina ⁽⁵⁾								

(1) Solução de acrilamida: acrilamida/bisacrilamida (29:1) a 30% (p/v) SR.

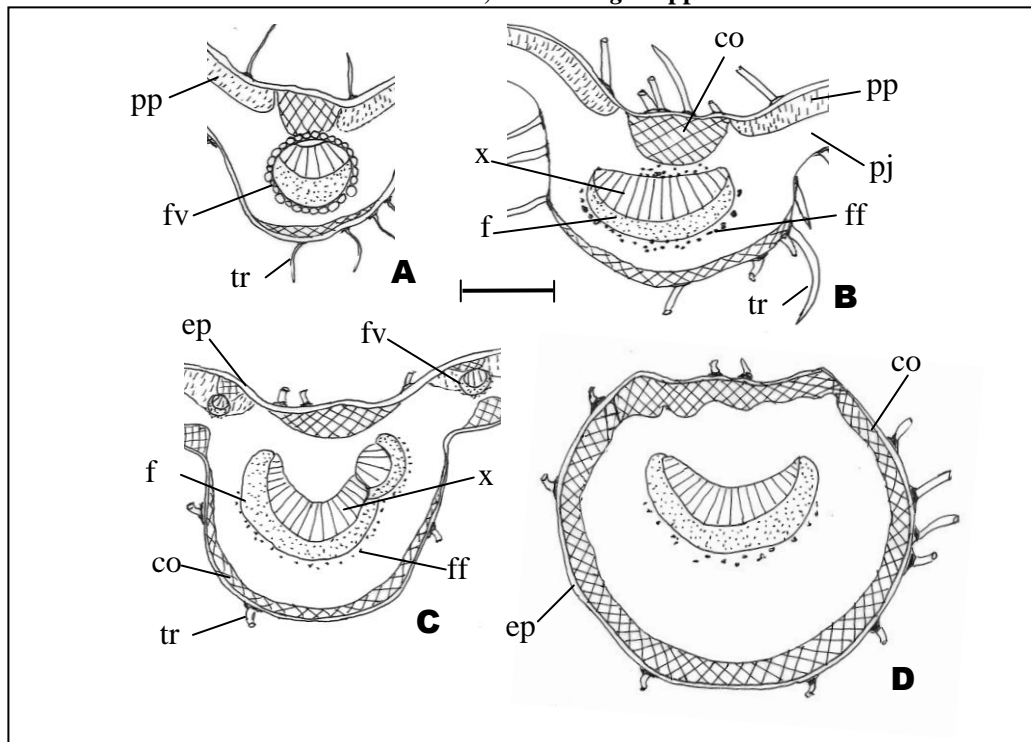
(2) Tris *M* pH 6,8: tampão de triscloridrato *M* de pH 6,8.

(3) DSS 100 g/L: solução de dodecilsulfato de sódio a 10% (p/v).

(4) PSA 100 g/L: solução de persulfato de amônia a 10% (p/v). O persulfato de amônia fornece os radicais livres que induzem a polimerização da acrilamida e da bisacrilamida. A solução de persulfato de amônia decompõe-se, lentamente, e é renovada toda a semana.

(5) TEMED: N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina.

Figura 3 – Diagramas da distribuição dos tecidos na folha e no pecíolo, em secções transversais, em *Crataegus* spp.



Complemento da legenda da **Figura 3**. As escalas correspondem em **A, B, C e D** a 250 μm . **A** – região apical da nervura principal: parênquima paliádico (pp); feixe vascular (fv); tricoma (tr). **B** – região mediana da nervura principal: xilema (x); floema (f); colênquima (co); parênquima paliádico (pp); parênquima esponjoso (pj); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **C** – região basal da nervura principal: epiderme (ep); feixe vascular (fv); xilema (x); floema (f); colênquima (co); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **D** – região mediana do pecíolo: colênquima (co); epiderme (ep).

3.7 Reagentes e soluções

3.7.1 Reagentes

Os reagentes são mencionados por extenso nas monografias. Sempre que possível, devem ser usados reagentes listados no capítulo 14 da FB 5. Não colocar R após o nome do reagente ou solvente. Para a descrição dos reagentes não constantes do capítulo 14 da FB 5, fazer constar, no mínimo, CAS (*Chemical Abstracts Service Registry Number*), sinonímia (se houver), fórmula molecular e massa molar. A descrição dessas soluções será incorporada ao capítulo 14 posteriormente.

Substituir álcool por etanol quando se tratar de álcool etílico.

Exemplos

Ácido sulfúrico; etanol absoluto; etanol; éter etílico; cloreto de metileno; dioxana.

3.7.2 Soluções

A notação SR é utilizada para soluções já referidas no Volume 1 da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição (14.2) e para aquelas que exigem preparação especial. Para as demais soluções, fazer constar somente a concentração e, quando for o caso, o solvente utilizado. Quando o solvente não é explicitado, subentende-se que a solução é aquosa. As notações (p/v), (v/v), etc. que acompanham a concentração devem estar entre parênteses.

Exemplos

Tioacetamida SR; ácido clorídrico *M*; hidróxido de sódio 0,1 *M*; hidróxido de sódio a 8% (p/v); acetato mercúrico a 6% (p/v) em ácido acético glacial.

No caso de soluções indicadoras, inscritas ou não na Farmacopeia Brasileira, utilizar a notação SI.

As soluções volumétricas são designadas pela sua molaridade, com letra *M* maiúscula, em itálico, seguida pela notação SV. Na Farmacopeia Brasileira, desde a quarta edição, não há concentração de solução expressa em normalidade (N).

A preparação de soluções específicas, complexas ou não usuais deve constar na monografia, na parte inferior da última página, fazendo referência ao método geral específico (14.1 INDICADORES; 14.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES; 14.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS; 14.4 TAMPÕES). Posteriormente, as descrições dessas soluções serão incorporadas aos capítulos correspondentes.

Exemplos

14.1 SOLUÇÕES INDICADORAS

FERROÍNA

Ferroína SI – Dissolver 0,7 g de sulfato ferroso heptaidratado e 1,49 g de 1,10-fenantrolina em 70 mL de água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Ensaio de sensibilidade – A 50 mL de ácido sulfúrico *M* adicionar 0,15 mL de tetróxido de ósmio SR e 0,1 mL de ferroína SI. Após a adição de 0,1 mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV a cor passa de vermelho-alaranjado para verde pálido.

Conservação – Em recipientes bem fechados.

14.2 REAGENTES E SOLUÇÕES REAGENTES

1,10-Fenantrolina

CAS – [5144-89-8]

Sinonímia – Ortofenantrolina.

Fórmula e massa molecular – $C_{12}H_8N_2 \cdot H_2O$ – 198,22

Descrição – Pó cristalino branco.

Características físicas – Solubilidade: pouco solúvel em água, solúvel em acetona e etanol. Faixa de fusão: 100 °C a 104 °C.

Categoria – Indicador para sistemas de oxi-redução; reagente para colorimetria.

Tetróxido de ósmio SR

Especificação – Contém 0,25 g de tetróxido de ósmio em ácido sulfúrico 0,05 M para 100 mL.

Conservação – Em recipientes bem fechados.

14.3 SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

Sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV

Preparação – Dissolver 65 g de sulfato cérico amoniacal em mistura de 500 mL de água e 30 mL de ácido sulfúrico. Esfriar à temperatura ambiente e diluir para 1000 mL com água.

Padronização – Dissolver, exatamente, cerca de 0,7 g de sulfato ferroso amoniacal hexaidratado, de teor conhecido, em mistura de 50 mL de água e 20 mL de ácido sulfúrico M. Adicionar duas gotas de ortofenantrolina SI e titular imediatamente com sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV até viragem de vermelho-alaranjado para verde pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 39,214 mg de sulfato ferroso amoniacal hexaidratado.

Conservação – Em recipientes bem fechados.

14.4 TAMPÕES

Tampão acetato pH 3,5

Preparação – Dissolver 25 g de acetato de amônio em 25 mL de água, adicionar 38 mL de ácido clorídrico 7 M, ajustar o pH em 3,5 com ácido clorídrico SR ou hidróxido de amônio 6 M e completar o volume para 100 mL com água.

3.8 Prova em branco

Como descrito em GENERALIDADES (4) da FB 5, as expressões “prova em branco”, “branco em paralelo”, “ensaio em branco” são usadas quando a determinação é repetida sem a substância a ser examinada.

Em espectrofotometria, o “branco” significa a preparação usada para ajustar o zero do aparelho. Quando o “branco” for um solvente, citá-lo, preferencialmente, seguido da expressão “para ajuste do zero”.

3.9 Padrões e Substâncias Químicas de Referência (SQR)

Acrescentar o termo “SQR” após o nome de substâncias químicas disponibilizadas pela Comissão da Farmacopeia Brasileira ou de outras farmacopeias autorizadas conforme a legislação vigente.

Para as substâncias de natureza biológica, utilizadas nos ensaios comparativos, acrescentar o termo “padrão”.

Exemplos

Substância química: “cloridrato de lidocaína SQR”, “ampicilina SQR”.

Substância biológica: “heparina padrão”.

3.10 Organismos vivos

Os nomes sistemáticos de organismos vivos são escritos em itálico. A letra inicial do gênero é maiúscula e da espécie é minúscula. Quando escrita pela primeira vez, deverá aparecer por extenso; quando repetida, abrevia-se o nome do gênero conforme as convenções habituais.

Exemplos

Mycoplasma gallisepticum e *M. gallisepticum*.

Quando se tratar de micro-organismo de cepa conhecida, deve ser declarada a procedência.

Exemplo

Staphylococcus aureus ATCC 6538 P.

Quando houver referência ao gênero pode-se usar a terminologia da língua portuguesa.

Exemplo

Os pneumococos...; plasmódios coram-se de...

Quando se tratar de vegetal, o nome científico da planta deve ser grafado em itálico, sendo a primeira letra do nome científico (referente ao gênero) grafada em maiúscula, sendo as demais letras minúsculas. Após o nome científico da planta deve seguir o nome do autor, separado apenas por um espaço. O nome do autor não deve estar em itálico, podendo, em alguns casos, ser abreviado, conforme sugerido nas referências bibliográficas adotadas pela Farmacopeia Brasileira.

Exemplo

Atropa belladonna L.

Os nomes de plantas são grafados com hífen quando ligados a nomes comuns ou a países de origem.

Exemplos

Canela-de-veado; canela-do-ceilão; cravo-da-índia.

3.11 Procedimentos especiais

Quando uma identificação, teste ou doseamento necessitar ser efetuado ao abrigo da luz ou com outras condições especiais, coloca-se uma recomendação no início do texto: “Proceder ao abrigo da luz direta”.

4 REDAÇÃO DE MONOGRAFIAS DE INGREDIENTES FARMACÊUTICOS (ATIVOS E ADJUVANTES)

4.1 Apresentação

4.1.1 Título da monografia

Deve ser o nome oficial constante na versão atualizada das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), porém, grafado em caixa alta. Caso não esteja disponível uma DCB para a monografia em questão, entrar em contato com a COFAR/Anvisa para requerê-la. No corpo do texto, o nome oficial deve ser grafado em letras minúsculas.

4.1.2 Nome em latim

Deve ser usada, sempre que possível, a denominação proposta pelo INN – *International Non-Proprietary Names* (Nomes Genéricos Internacionais da Organização Mundial de Saúde).

4.1.3 Estrutura química (para compostos orgânicos)

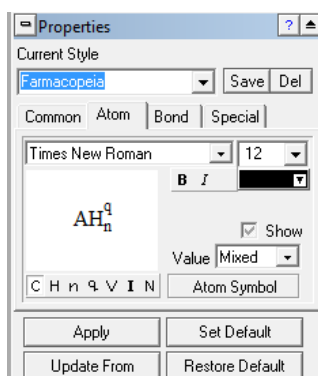
O software utilizado para desenhar as estruturas químicas é o ChemSketch 12.0 ou versão superior. O software está disponível em <http://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/> (é necessário registrar-se).

Antes de começar a desenhar as estruturas, deve-se configurar o estilo Farmacopeia. Esse estilo padroniza o comprimento e largura das ligações, fonte dos átomos, etc. Para configurar devem-se seguir os seguintes comandos: *Tools > Structure properties*. Aparecerá, na lateral da tela de trabalho, uma barra de ferramentas (*Properties*) com quatro opções: *Common*, *Atom*, *Bond* e *Special*. O usuário deverá configurar as três primeiras opções (*Common*, *Atom* e *Bond*) conforme as figuras abaixo. Observar que para opção *Bond* há 5 sub-opções para configurar.

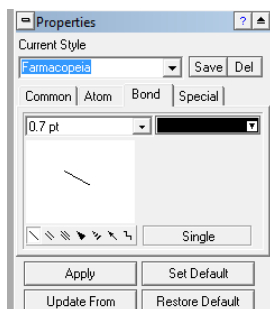
Opção *Common*



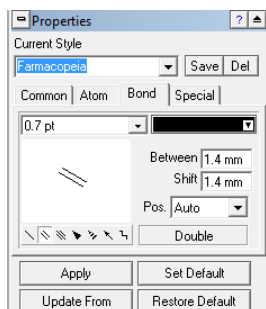
Opção *Atom*



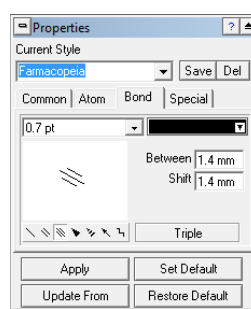
Opção *Bond* Ligação simples



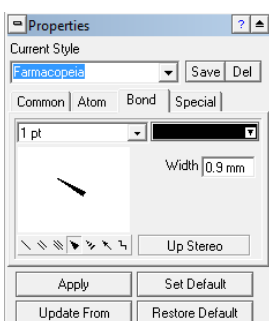
Opção *Bond* Ligação dupla



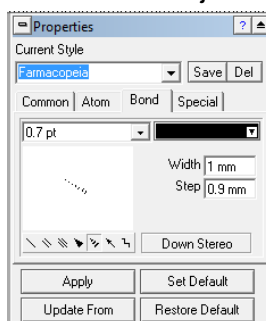
Opção *Bond* Ligação tripla



Opção *Bond* Cunha Cheia



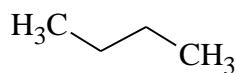
Opção *Bond* Cunha Tracejada



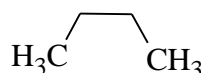
Após configurar todas as opções, o usuário deve escrever *Farmacopeia* em *Current Style* e clicar em *save > yes*. Esse estilo será armazenado no software. Antes de começar a desenhar qualquer estrutura o usuário deverá selecionar o estilo *Farmacopeia* seguindo os seguintes comandos: *Options > Set Structure Drawing Style > Farmacopeia*.

A forma de representação preferencial é a forma em zigue-zague. Não se devem utilizar as ligações eclipsadas.

Exemplos



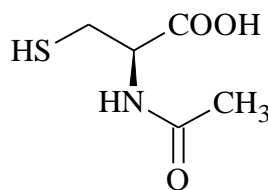
Zigue-zague correto



Eclipsada incorreta

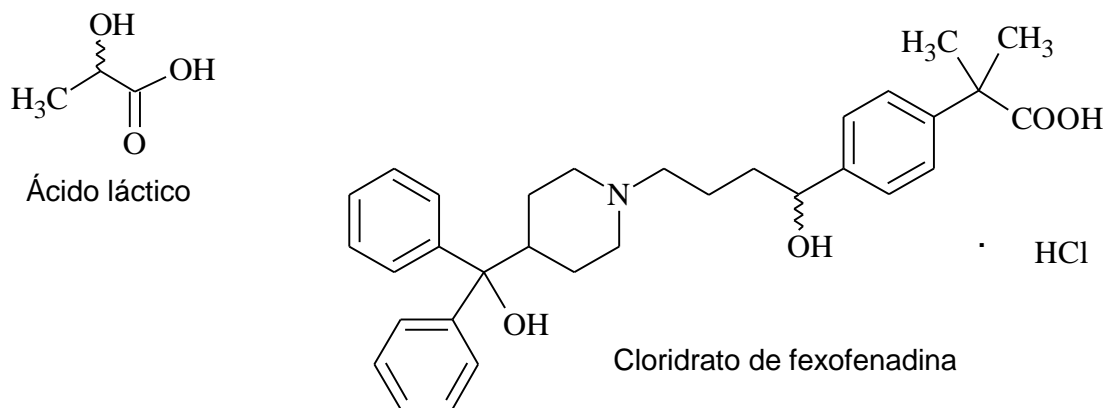
Quando houver estereocentro, esse deve ser indicado por cunhas cheias ou tracejadas se a monografia é de uma substância pura enantiomericamente como no caso da acetilcisteína. Deve-se ter atenção para indicação da configuração correta de acordo com o sistema R, S de nomenclatura.

Exemplo

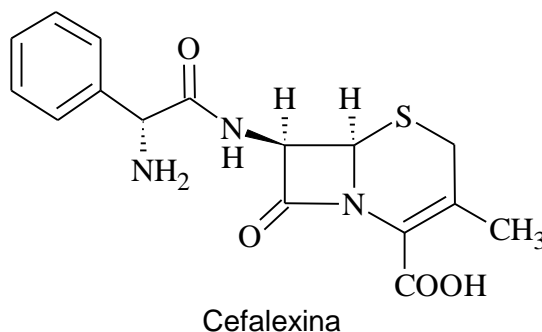


Acetilcisteína

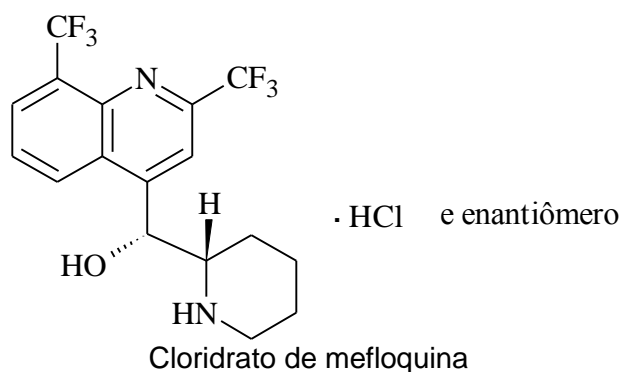
Se na substância há somente um estereocentro e a monografia é da mistura racêmica deve-se representar a estereoquímica por uma ligação de estereoquímica indefinida como no caso do ácido láctico e cloridrato de fexofenadina.

Exemplos

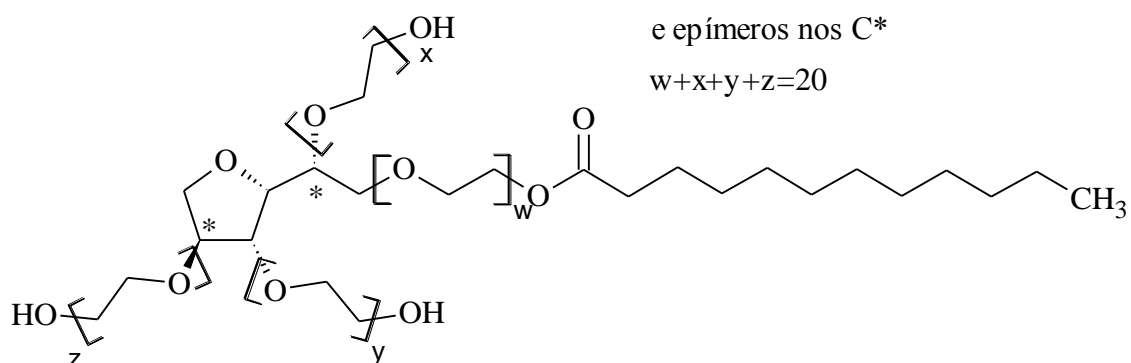
Se na substância há mais de um estereocentro e a monografia é de uma substância enantiomericamente e diastereoisomericamente pura deve-se representar corretamente tanto a configuração absoluta quanto a relativa como no caso da cefalexina. Lembrar de indicar por meio de cunhas cheias ou tracejadas todos os estereocentros corretamente.

Exemplo

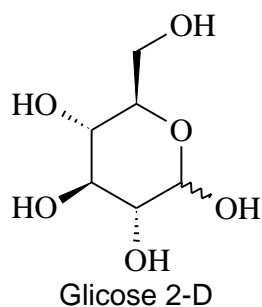
Se na substância há mais de um estereocentro e a monografia é da mistura racêmica porém diastereoisomericamente pura, deve-se representar corretamente a estereoquímica relativa e indicar que é uma mistura racêmica por meio da expressão **e enantiômero** como no caso do cloridrato de mefloquina.

Exemplo

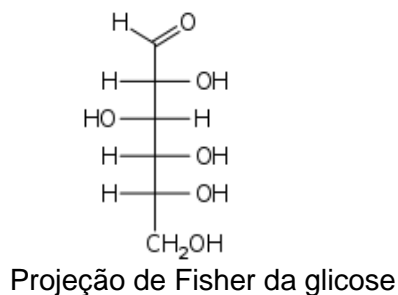
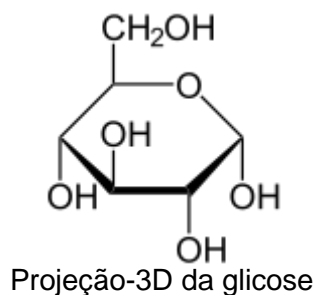
Se a monografia é de mistura de diastereoisômeros, isso deve ser indicado por um asterisco no estereocentro epimerizado e pela expressão **e epímeros nos C*** como no caso do Polissorbato 20.

Exemplo

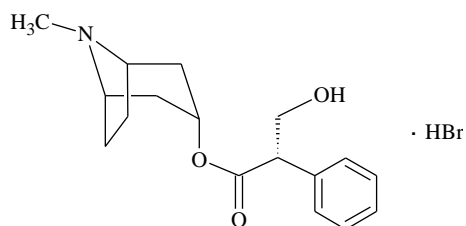
Todos os ciclos devem ser representados em duas dimensões (2-D) com os estereocentros indicados por meio de cunhas cheias e tracejadas como no caso da glicose.

Exemplo

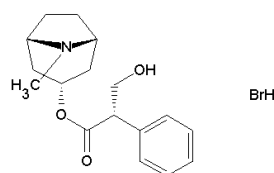
Não utilizar projeções de Fisher nem as projeções em três dimensões (3-D), comuns na bioquímica que representam ângulos incorretos de ligação.

Exemplos

Por questão estética, quando um ciclo possui uma ponte deve-se adotar a representação em cadeira como no caso do bromidrato de hiosciamina.



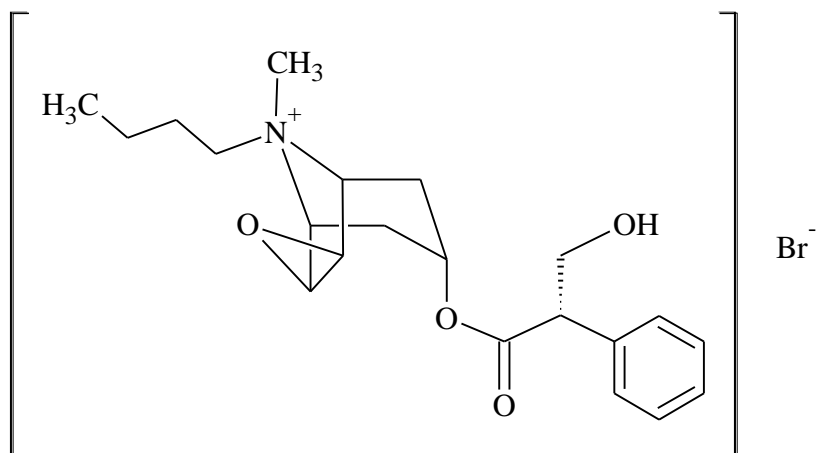
Bromidrato de hiosciamina (cadeira)



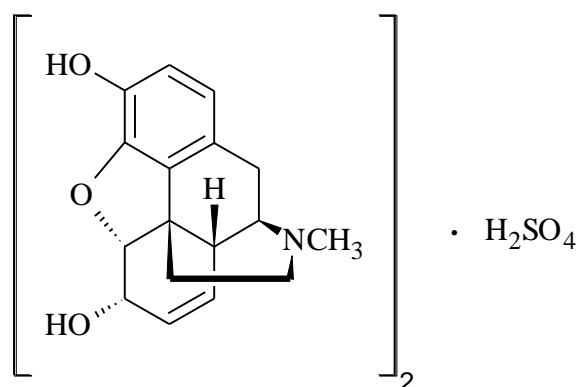
Bromidrato de hiosciamina (2-D)
esteticamente ruim

Não fazer constar água de cristalização na fórmula estrutural. Quando for o caso, incluir na fórmula molecular.

Utilizar as chaves somente para sais de amônio quaternário e quando a proporção do fármaco, em relação ao contra-íon, for diferente de um. Não representar a carga em sais de ácidos ou sais de bases orgânicas (exceto para amônio quaternário).



Butilbrometo de escopolamina: sal de amônio quaternário



Sulfato de morfina: proporção fármaco:contra íon (2:1)

Após desenhar a estrutura, conferir se a fórmula molecular e a massa molecular (FW) estão corretas. Isso é um bom indicio que a estrutura foi adequadamente desenhada. Tal operação pode ser realizada selecionando no rodapé do programa a opção *Formula Weight*.

Fragments: 1 | C₂₂H₁₉NO₄ | FW : 361.39056

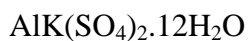
Formula Weight

Finalmente, a estrutura deve ser selecionada no software, copiada e colada especial como objeto ACD/ChemSketch na posição correta na monografia.

4.1.4 Fórmula molecular

Para compostos inorgânicos, os cátions são escritos antes dos ânions. Se houver vários cátions, eles são escritos em ordem alfabética (exceto o hidrogênio, que deve ser escrito sempre imediatamente antes dos ânions). Água de cristalização é escrita após a fórmula molecular, separada por ponto (sem espaço).

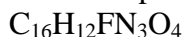
Exemplo



Para compostos orgânicos, a ordem deve ser: carbono, hidrogênio e demais elementos, em ordem alfabética. O mesmo se aplica para sais orgânicos de sódio, potássio, etc. Para os outros sais de fármacos, as fórmulas da base e do ácido são separadas por ponto, sendo a fórmula molecular do fármaco apresentada em primeiro lugar.

Exemplos

Flunitrazepam



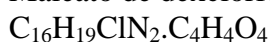
Cefazolina sódica



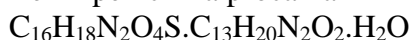
Cloridrato de difenidramina



Maleato de dexclorfeniramina



Benzilpenicilina procaína



4.1.5 Massa molecular

A massa molecular é calculada utilizando os valores de massas atômicas constantes no **ANEXO A** desse Manual, sem arredondamento. O resultado é expresso com duas casas decimais e o arredondamento para mais só ocorre se o terceiro algarismo decimal for igual ou maior do que 5.

Exemplos

Glicose anidra – $C_6H_{12}O_6$

C	(6 × 12,0107)	=	72,0642	
H	(12 × 1,00794)	=	12,09528	
O	(6 × 15,9994)	=	<u>95,9964</u>	
Total			180,15588	→ 180,16

Glicose monoidratada – $C_6H_{12}O_6.H_2O$

H	(2 × 1,00794)	=	2,01588
O	(1 × 15,9994)	=	<u>15,9994</u>
Total			18,01528

Glicose anidra		180,15588	
H ₂ O		<u>18,01528</u>	
Glicose monoidratada		198,17116	→
(total)		198,17	

Não copiar as massas das demais farmacopeias uma vez que muitas vezes foram constatados equívocos nos arredondamentos. Uma fonte segura para consulta é o *Merck Index*. Lembrar que a massa molecular muitas vezes incide sobre a equivalência entre titulante e titulado nos doseamentos. É possível que sejam necessárias correções de acordo com a massa molecular.

4.1.6 Nome e número das DCB

Sempre que a substância constar na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB), incluir na monografia o seu nome e o número correspondentes, separados por ponto-e-vírgula. Respeitar a grafia constante na lista das DCB, ou seja, respeitando as maiúsculas, espaços, letras e números isolados.

Exemplos

ampicilina tri-hidratada; 00742

azitromicina di-hidratada; 00998

sulfato de zinco monoidratado; 08175

Para corantes que não constam da lista de DCB utilizar, na sequência, em itálico, os códigos constantes no Color Index (CI), Farmacopeia Europeia (EEC) e Instituto Nacional de Saúde (INS), respectivamente.

Exemplo

CI 16185. EEC N^o E123. INS 123

4.1.7 Nome químico

É a tradução do nome constante no *Chemical Abstracts*. Esses nomes devem ser adquiridos utilizando o programa *SciFinder* que é de uso livre dentro das universidades públicas brasileiras. Para adquirir o programa, deve-se entrar em contato com a biblioteca da universidade.

Os nomes químicos devem ser traduzidos para o português, levando-se em conta a ordem inversa à que é escrita em inglês e a fonética e ortografia portuguesas.

Para indicação de isomeria usar as letras gregas α , β , γ em itálico; D ou L grafados com tipos normais e TNR 10; (*R*) e (*S*) em itálico e entre parênteses; *o*, *m*, *p* em itálico para indicar *orto*, *meta* e *para*; *n*, *tert*, *sec*, *treo*, *eritro*, *cis*, *trans*, *bis*, etc. em itálico. Nos nomes químicos, *N*, *O*, *H*, *S*, etc, devem ser grafados em itálico.

A primeira letra do nome químico deve ser grafada em maiúsculo.

Exemplos

Sulfato de sódio

Inglês. Sodium sulfate

Português. Sulfato de sódio

Talbutal

Inglês. 5-(1-Methylpropyl)-5-(2-propenyl)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione;

5-Allyl-5-*sec*-butylbarbituric acid

Português. 5-(1-Metilpropil)-5-(2-propenil)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinatriona;

Ácido 5-alil-5-*sec*-butilbarbitúrico

Levorfanol

Inglês. 17-Methylmorphinan-3-ol

Português. 17-Metilmorfinan-3-ol

4.1.8 Número do CAS

Abaixo do nome químico deve constar o número de inscrição do composto no CAS – *Chemical Abstracts Service* (<http://www.cas.org/>). O número deve ser colocado entre colchetes e grafado em itálico. Também é possível encontrá-lo utilizando o software *SciFinder*.

Exemplos

Acetilcisteína
N-Acetil-L-cisteína
[620-30-1]

Fluconazol
 α -(2,4-Difluorfenil)- α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-etanol
[86386-73-4]

4.2 Especificação geral

Descrever e/ou estabelecer os limites de pureza ou potência da substância. Os valores percentuais sempre são expressos com uma casa decimal e os valores de potência são expressos inteiros ou não, seguidos das respectivas unidades. Na monografia de substância para a qual não há doseamento descrito, omite-se a especificação (vide a monografia **CÂNFORA** da FB 5).

Exemplos

Para doseamentos físico-químicos, incluindo cromatográficos:

“Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de (fórmula molecular), em relação à substância dessecada, ou anidra, ou incinerada, ou isenta de solvente”.

“Contém, no mínimo, 927 µg e, no máximo, 970 µg de “nome da substância” (fórmula molecular) por miligrama, em relação à substância dessecada”.

Para doseamentos microbiológicos, biológicos, iodométricos e cromatográficos de antibióticos:

“Apresenta potência de, no mínimo, 900 UI e, no máximo, 1050 UI de “nome da substância” (fórmula molecular) por miligrama, em relação à substância anidra”.

“Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de “nome da substância” (fórmula molecular) por miligrama, em relação à substância anidra”.

O uso da expressão “em relação à substância dessecada” requer a descrição, na monografia, do teste de perda por dessecação e que a substância seja dessecada nas condições descritas.

O uso da expressão “em relação à substância anidra” requer a determinação de água pelo método volumétrico que deverá estar descrito na monografia.

O uso da expressão “em relação à substância incinerada” requer que a substância seja incinerada nas condições descritas na monografia (teste de cinzas sulfatadas, por exemplo).

O uso da expressão “em relação à substância isenta de solvente” requer que o teste de determinação do solvente esteja descrito na monografia.

São exceções do exemplo geral:

- a) alguns antibióticos sem fórmula molecular definida.

Exemplo

“Nistatina é uma substância ou uma mistura de duas ou mais substâncias produzidas por *Streptomyces noursei* Brown *et al.* (Streptomycetaceae). Apresenta potência de, no mínimo, 4400 UI de nistatina por miligrama”.

- b) quando a especificação se refere a mais de um componente da substância, a massa atômica é dada para cada componente, entre parênteses, após o nome.

Exemplo

“Pantotenato de cálcio é o sal cálcico do isômero dextrorrotatório do ácido pantotênico e contém, no mínimo, 8,2% e, no máximo, 8,6% de cálcio (40,08) e, no mínimo, 5,7% e, no máximo, 6,0% de nitrogênio (14,01), em relação à substância dessecada”.

- c) quando a especificação se refere a uma mistura ou combinação de substâncias, a fórmula molecular e a massa molecular são dadas para cada componente, entre parênteses, após o nome.

Exemplo

“Aminofilina é uma combinação de teofilina e etilenodiamina que contém, no mínimo, 84,0% e, no máximo, 87,4% de teofilina ($C_7H_8N_4O_2$, 180,21) e, no mínimo, 13,5% e, no máximo, 15,0% de etilenodiamina ($C_2H_8N_2$, 60,10), em relação à substância anidra”.

4.3 Descrição

Nessa seção são descritas as características físicas, a solubilidade e as constantes físico-químicas da substância.

4.3.1 Características físicas

São descritas as características físicas e organolépticas da substância.

Termos usados para líquidos: caústico, denso, fumegante, inflamável, irritante, límpido, oleoso, viscoso, volátil, xaroposo.

Termos usados para sólidos (na descrição de um sólido, o pó é descrito antes dos cristais): pó (amorfo, homogêneo, solto, fino, leve, denso, cristalino, granuloso, untuoso ao tato); cristais (flocos, escamas, placas, agulhas, cúbicos, sedosos, lustrosos, quebradiços); massa (untuosa, cristalina, eflorescente, deliquescente, higroscópica, gordurosa ao tato, pegajosa ao tato, irritante para a pele e mucosas).

Termos descritivos usados para cor: alaranjado, amarelo, azul, branco, castanho, cinza, incolor, preto, rosa, verde, vermelho, violeta.

São usadas, algumas vezes, palavras compostas: azul-esverdeado, castanho-amarelado, castanho-avermelhado, verde-azulado.

Expressões como amarelo-limão, rosa-salmão, devem ser evitadas, mas adjetivos como fluorescente, intenso, pálido são usados.

Termos descritivos usados para odor: a indicação de odor deve ser feita apenas quando for característico e tiver valor para identificação. Os termos mais usados são: aromático, desagradável, adocicado, pungente, característico, inodoro. A intensidade deve ser qualificada como leve ou acentuada.

Termos descritivos usados para sabor: a indicação de sabor deve ser feita somente quando for muito característica para identificação. Os termos mais usados são: ácido, amargo, salino, doce. Quando for o caso, incluir, no final da descrição, a frase, “apresenta polimorfismo”.

4.3.2 Solubilidade

São utilizados os termos descritivos constantes no **ANEXO B** desse Manual. A solubilidade em água é descrita em primeiro lugar, seguida pelos demais solventes, em ordem de solubilidade decrescente. A solubilidade em soluções ácidas ou alcalinas é descrita em frase separada.

Exemplo

“Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio e éter (especificar etílico ou de petróleo). Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos”.

Quando um líquido é miscível com um dado solvente em todas as proporções, o termo “miscível” deve ser utilizado; de outra forma, os termos descritivos do **ANEXO B** desse Manual são usados.

Exemplo

“Praticamente insolúvel em água, miscível com clorofórmio, etanol, éter etílico, óleos graxos e óleos essenciais”.

4.3.3 Constantes físico-químicas

Somente incluir as constantes físico-químicas se constarem em outras farmacopeias como ensaios de pureza ou identificação.

São apresentados os nomes das constantes físico-químicas (em itálico), a indicação do método geral (entre parênteses e em negrito) e os valores característicos. Quando houver necessidade, detalhes do procedimento não constantes do método geral devem ser apresentados em seguida. Listar em ordem alfabética.

Exemplos

Constantes físico-químicas.

Densidade relativa (5.2.5): 1,035 a 1,037.

Faixa de destilação (5.2.3): 231 °C a 237 °C.

Faixa de fusão (5.2.2): 141 °C a 145 °C.

Índice de refração (5.2.6): 1,431 a 1,433.

Poder rotatório específico (5.2.8): +167° a +175°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,5% (p/v) em dioxana.

Viscosidade (5.2.7): 3000 cP a 7000 cP.

Não incluir pH em constantes físico-químicas; fazê-lo em “ENSAIOS DE PUREZA”.

Quando a constante não apresentar um valor exato ou uma faixa, mas apresentar valores não exatos como “em torno de”, “cerca de” e “aproximadamente”, ela passa a ser descrita no item “*Características físicas*”, que é então renomeado a “*Características físico-químicas*”.

Exemplo

Monografia de *Cloridrato de piridoxina*, FB 5.

DESCRIÇÃO

Características físico-químicas. Pó cristalino, branco ou quase branco. Ponto de fusão (5.2.2): em torno de 205 °C, com decomposição.

4.4 Identificação

Serão considerados testes para identificação aqueles que utilizam métodos espectrofotométricos, cromatográficos, químicos e biológicos. Os testes são descritos pela sequência **A.**, **B.**, **C.**, etc., a não ser que seja apenas um teste a descrever.

Recomenda-se, sempre que possível, mencionar a prioridade de escolha dos grupos de métodos, por meio da frase seguinte, colocada em parágrafo que antecede os testes de identificação:

Exemplo

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

Priorizar a seguinte sequência nos testes de identificação:

- espectro na região do infravermelho
- espectro na região do ultravioleta
- cromatografia em camada delgada
- picos em cromatografia a líquido de alta eficiência, ou cromatografia a gás
- reações químicas características para grupos e funções
- reações para íons

Se o ensaio de pureza servir à identificação, fazer referência a ele em *Identificação*. O detalhamento do procedimento deverá estar em *Ensaio de Pureza*.

Se, no teste de identificação pelo espectro no infravermelho, as condições de dessecação da amostra forem as mesmas de *Perda por dessecação*, omiti-las no teste de *Identificação*.

4.4.1 Por métodos espectrofotométricos

4.4.1.1 Espectro de absorção no infravermelho

Deve constar na descrição a expressão “espectro de absorção no infravermelho”, seguida da indicação do método geral (entre parênteses e em negrito), do tratamento prévio (quando for o caso), da técnica utilizada no preparo da amostra (dispersão em brometo de potássio, óleo mineral, cloreto de sódio, etc.) e do resultado esperado.

Exemplos

Para sólidos:

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

Para líquidos:

“O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa entre placas de cloreto de sódio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ‘nome da substância’ SQR, preparado de maneira idêntica”.

4.4.1.2 Espectro de absorção no ultravioleta

Deve constar na descrição a expressão “espectro de absorção no ultravioleta”, seguida da indicação do método geral (entre parênteses e em negrito), do intervalo do comprimento de onda, da concentração da solução em % (p/v), do solvente utilizado e do resultado esperado. Quando necessário, apresentar valores de absorvância (e não de absortividade específica, A (1%, 1 cm)), em frase separada, no final do texto. Várias situações são possíveis.

Utilizando comparação com solução padrão:

Exemplo

“O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em etanol, exibe máximos em 220 nm e em 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de ‘nome da substância’ SQR”.

Utilizando comprimento(s) de onda máximo(s) observado(s) e, quando for o caso, absorvância ou faixa de absorvância esperada.

Exemplos

“O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em etanol, exibe máximo em 290 nm. A absorvância em 290 nm é de 0,61 a 0,64”.

“O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 320 nm, de solução a 0,001% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M , exibe máximos em 228 nm e em 271 nm. A absorvância em 271 nm é de, aproximadamente, 0,595”.

Utilizando relação entre absorvâncias.

Exemplo

“O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de ‘nome da substância’ SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15”.

Quando a preparação das soluções for idêntica à do procedimento apresentado no DOSEAMENTO.

Exemplo

“O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 500 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos em 212 nm e 392 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão”.

4.4.2 Por métodos cromatográficos

4.4.2.1 Cromatografia em camada delgada

São possíveis três tipos de apresentações:

- a) a cromatografia destina-se apenas à identificação da substância. Deve constar na descrição a expressão “Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada*”, acompanhada da indicação do método geral, entre parênteses e em negrito, do suporte (ex.: sílica-gel G; sílica-gel GF₂₅₄) e da fase móvel. O volume a ser aplicado; a preparação das soluções; o método de secagem e visualização e o resultado esperado devem estar em frases separadas. As soluções devem ser identificadas por números arábicos e as concentrações expressas em mg/mL ou µg/mL. Procedimentos diferentes daqueles descritos no método geral devem ser incluídos no texto. Caso sejam citados valores de fator de retenção (Rf), especificar a espessura do suporte (ex.: 0,25 mm).

Exemplo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e etanol (20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): descrever a solução amostra. Expressar a concentração em mg/mL ou µg/mL. Exemplo: solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9).

Solução (2): descrever a solução padrão. Expressar a concentração em mg/mL ou µg/mL. Exemplo: solução a 1 mg/mL de fenobarbital SQR em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. As manchas apresentam coloração azul;

- b) como método de identificação geral de uma classe de compostos.

Exemplo

Proceder conforme descrito em *Identificação de fenotiazinas por cromatografia em camada delgada* (**5.3.1.5**);

- c) quando o ensaio de *Substâncias relacionadas* é usado também para identificar a substância, utilizar o exemplo a seguir.

Exemplo

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

4.4.2.2 Cromatografia em papel

Proceder como descrito anteriormente para cromatografia em camada delgada fazendo as adaptações pertinentes.

4.4.2.3 Cromatografia a líquido de alta eficiência ou a gás

Devem constar na descrição as expressões "...obtida em *Doseamento...*" (quando constar apenas um método de doseamento na monografia) ou "...obtida no método (**A.**, **B.**, etc.) de *Doseamento...*" (quando constarem dois ou mais métodos de doseamento).

Exemplos

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

B. A relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução padrão*.

4.4.3 Por reações químicas

Descrever as reações na seguinte ordem: reações de grupos e funções não específicas, específicas, ânions e cátions. Quando as reações estiverem descritas no método geral, indicar, entre parênteses e em negrito, o número do método. Caso contrário, descrever a técnica, seguida do resultado esperado.

Exemplos

A. Agitar 0,1 g da amostra com 4 mL de hidróxido de sódio 0,1 *M* e 1 mL de água. Filtrar. Adicionar a 2 mL do filtrado 0,25 mL de cloreto mercúrico 0,2 *M*. Produz-se precipitado branco que se dissolve pela adição de 5 mL de hidróxido de amônio 6 *M*.

B. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar 1 mL de sulfato cúprico pentaidratado a 10% (p/v). Acrescentar 1 mL de hidróxido de sódio *M*. Desenvolve-se coloração azul.

C. Responde às reações de fenotiazínicos (**5.3.1.5**).

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

4.4.4 Por métodos biológicos

Descrever com clareza o procedimento necessário para identificação da substância.

4.5 Ensaio de pureza

Quando usar um método geral sem modificações, indicar seu nome e, entre parênteses e em negrito, o respectivo número do método geral, seguido do limite e/ou resultado esperado. Na falta de método geral, ou quando necessário, escrever o nome do ensaio, descrever o procedimento, expressando, sempre que possível, as concentrações em porcentagem. O limite e/ou resultado esperado devem vir em seguida, em frase separada. Em se tratando de ensaio-limite expressar o limite em porcentagem, seguido do correspondente em partes por milhão (ppm), entre parênteses. No caso de impurezas orgânicas e inorgânicas específicas, o nome do ensaio será aquele da substância pesquisada.

Os ensaios incluídos nesse item são os relacionados a seguir, na ordem apresentada:

- Aspecto da solução (incluir nesse item os métodos gerais *Limpidez de líquidos (5.2.25)* e *Cor de líquidos (5.2.12)*)
- pH
- Acidez
- Alcalinidade
- Acidez ou alcalinidade
- Índice de acidez
- Índice de ésteres
- Índice de hidroxila
- Índice de iodo
- Índice de peróxido
- Índice de saponificação
- Matéria insaponificável
- Substâncias relacionadas (quando houver mais de um ensaio de *Substâncias relacionadas*, deve-se utilizar algarismos arábicos para numerá-los – vide monografia de *Arteméter* da FB 5).
- Impurezas orgânicas específicas (quando o ensaio não estabelece um valor máximo tolerado, indicar diretamente o nome da substância. Ex. Fenol – vide monografia de *Ácido salicílico* da FB 5. Quando, ao final, é estabelecido um limite máximo tolerado, utilizar a expressão Limite de “nome da substância”. Ex. Limite de hipoxantina).
- Impurezas inorgânicas específicas (Ex. Alumínio; Bário; Brometos; etc.).
- Ensaio limite (quando houver mais de um ensaio limite, esses devem ser descritos em ordem alfabética)
- Água
- Perda por dessecação
- Cinzas sulfatadas
- Cinzas totais
- Cinzas insolúveis em ácido
- Resíduo por evaporação

Exemplos

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

Aspecto da solução. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de dimetilformamida. A solução obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II (5.2.25)*.

Aspecto da solução. Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de hidróxido de sódio *M*. A solução obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II (5.2.25)* e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F (5.2.12)*.

pH (5.2.19). 3,5 a 4,5. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

pH (5.2.19). 4,5 a 6,0. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

Acidez ou alcalinidade. Agitar exatamente 2 g da amostra com 100 mL de água por 15 minutos. Filtrar. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,1 mL de ácido clorídrico 0,02 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando o mesmo indicador.

Absorção de luz. A absorvância da solução a 0,04% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 *M*, medida em 263 nm, está compreendida entre 0,53 e 0,58.

Poder rotatório (5.2.8). $-0,05^\circ$ a $+0,05^\circ$. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em metanol.

Índice de acidez (5.2.29.7). 200 a 212.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de amônia, etanol e clorofórmio (5:15:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,1 g da amostra em etanol e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com difenilcarbazona mercúrica SR, deixar secar ao ar e nebulizar com hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M preparado extemporaneamente. Aquecer a placa a 105 °C por 5 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução teste: transferir, exatamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em cerca de 30 mL de ácido acético 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 1,0% da área total sob os picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 261 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 3 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de *n*-hexano, clorofórmio, metanol e amônia concentrada (45:45:10:0,1).

Solução (1): dissolver, exatamente, cerca de 50 mg de difosfato de primaquina SQR em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, adicionar 0,2 mL de amônia e misturar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (2): dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, adicionar 0,2 mL de amônia e misturar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

Solução (3): diluir 3 mL da *Solução (2)* para 100 mL com a *Fase móvel*.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com a *Fase móvel*. Diluir 1 mL da solução resultante para 50 mL com a *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a sob o pico do solvente, não é maior que a área sob o pico

principal, obtido com a *Solução (3)* (3%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta, antes do pico principal, um pico com área sob ele de aproximadamente 6% da área sob o pico da primaquina; a resolução entre os dois picos é de, no mínimo, 2,0 e, no cromatograma obtido com a *Solução (4)*, a relação sinal/ruído é superior a 5.

Limite de hipoxantina. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução de hipoxantina* como descrito a seguir.

Solução de hipoxantina: preparar solução a 10 µg/mL de hipoxantina em hidróxido de sódio 0,1 M. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução de hipoxantina* e 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo à hipoxantina, obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução de hipoxantina*. No máximo 1,0%.

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

Água (5.2.20.1). No máximo 0,5%.

Perda por dessecação (5.2.9). Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 2 horas. No máximo 2,0%.

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

4.6 Testes de segurança biológica

Quando a substância for destinada à produção de preparação parenteral, iniciar com a frase: "Nome da substância" destinada à produção de preparação parenteral, cumpre com os seguintes testes adicionais. Outras frases podem ser utilizadas, conforme o caso (ver exemplos a seguir). Escrever, em seguida, em parágrafo diferente, o nome do teste, o número do método geral, entre parênteses e em negrito, seguida da expressão "Cumpre o teste". Quando for o caso, após a expressão "Cumpre o teste" descrever a preparação da solução, o volume a ser injetado por unidade de peso e a via de administração. Quando é estabelecido o limite para o teste, omitir a expressão "Cumpre o teste" e incluir o limite requerido.

Exemplos

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.

Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais sem qualquer tratamento adequado para remoção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com um dos seguintes testes adicionais.

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas, e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas.

Os testes incluídos neste item são os relacionados a seguir, na ordem apresentada.

- Esterilidade
- Pirogênios
- Endotoxinas bacterianas
- Toxicidade
- Substâncias vasodepressoras
- Substâncias vasopressoras
- Histamina
- Contagem do número total de micro-organismos mesófilos
- Pesquisa de micro-organismos patogênicos

Exemplos

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg, empregando solução de “nome da substância” a 10 mg/mL em água para injetáveis.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,25 UE/mg de “nome da substância”.

Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2). Bactérias aeróbicas totais: no máximo X UFC/g. Fungos e leveduras: no máximo X UFC/g.

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

4.7 Doseamento

Quando forem indicados mais de um método, identificá-los pelas letras **A.**, **B.**, etc. (em negrito), antecidos pela frase (em itálico):

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

Nos casos que o procedimento de determinação da potência for obrigatório e havendo mais de um método de doseamento descrito, a determinação da potência deve ser descrita no item **A.** Utilizar a seguinte frase (em itálico):

O método A. de Doseamento é obrigatório. Utilizar o(s) outro(s) método(s) alternativamente.

Observar a ordem seguinte.

- Gravimetria
- Volumetria
- Espectrofotometria de absorção no visível
- Espectrofotometria de absorção no ultravioleta
- Espectrofotometria de fluorescência
- Fotometria de chama
- Espectrometria de absorção atômica
- Polarimetria
- Cromatografia a líquido de alta eficiência
- Cromatografia a gás
- Determinação da potência
- Ensaio iodométrico

Descrever o método diretamente sem classificá-lo. Quando o método já estiver descrito nos Métodos Gerais, iniciar com “Proceder conforme descrito em ‘*Nome do método*’ (em itálico) (número do método em negrito)”.

Quando o insumo farmacêutico se tratar de uma mistura ou combinação de substâncias incluir, em separado, após o título DOSEAMENTO, os nomes das substâncias em negrito e descrever os procedimentos.

Exemplo

Aminofilina (insumo farmacêutico ativo) – combinação de teofilina e etilenodiamina

DOSEAMENTO

Etilenodiamina

Dissolver 0,25 g de amostra em 30 mL de água. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV utilizando 0,1 mL de verde de bromocresol SI como indicador, até viragem para verde. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina (C₂H₈N₂).

Teofilina

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dessecar a amostra a 135 °C até peso constante. Pesar exatamente 0,2 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e aquecer, se necessário. Resfriar. Adicionar 20 mL de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 1 mL de azul de bromotimol SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina (C₇H₈N₄O₂).

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: misturar 200 mL de metanol, 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado e completar o volume para 1000 mL com água. Ajustar o pH em (2,9 ± 0,1) com ácido acético glacial.

Diluyente: mistura de água e metanol (4:1).

Solução amostra: transferir 24 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Diluyente* e misturar.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de teofilina SQR no *Diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 80 µg/mL.

Solução de resolução: preparar solução de teobromina SQR a 80 µg/mL utilizando *Solução padrão* como diluyente. Transferir 20 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são de 0,65 para a teobromina e 1,0 para a teofilina. A resolução entre os picos de teobromina e teofilina não é

menor que 3,0. O fator de cauda para o pico da teofilina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de teofilina (C₇H₈N₄O₂) na amostra de aminofilina a partir das respostas obtidas para a teofilina com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

4.7.1 Gravimetria

Após a descrição do procedimento, colocar em frase separada, a equivalência entre 1 g do resíduo ou precipitado e a massa da substância em análise, expressa em gramas, com quatro casas decimais.

Exemplo

Cada g do resíduo equivale a 0,3382 g de C₄H₁₀N₂.H₃PO₄.

4.7.2 Volumetria

Após a descrição do procedimento, colocar em frase separada, a equivalência entre 1 mL do titulante e a massa da substância em análise, expressa em mg, com três casas decimais.

Exemplo

Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 9,008 mg de C₆H₁₂O₆ e a 9,909 mg de C₆H₁₂O₆.H₂O.

Quando o procedimento estiver descrito no método geral, indicar o seu número em negrito, entre parênteses, e as modificações, quando for o caso. Se esse for o único método indicado, iniciar com a frase "Proceder conforme descrito em *Nome do método*", seguido do número entre parênteses e em negrito.

Quando o procedimento for específico, indicar a modificação de cor observada no ponto final da titulação.

Exemplos

- a) quando constar apenas um método de doseamento descrito com detalhes no método geral:

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método II*. Utilizar 0,25 g da amostra. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de C₁₀H₁₀N₄O₂S.

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,15 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) até mudança de cor de azul para azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,130 mg de C₁₀H₇N₃S.

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,15 g da amostra em 5 mL de ácido fórmico anidro. Adicionar 65 mL de ácido acético glacial e, com agitação, 10 mL de acetato mercúrico a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,860 mg de C₁₂H₁₇ClN₄OS.HCl.

- b) quando constar apenas um método de doseamento não descrito com detalhes no método geral, descrever o procedimento diretamente:

Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 100 mL de água. Adicionar 10 mL de ácido sulfúrico a 10% (v/v), 1 g de iodeto de potássio e 1 mL de amido SI. Titular com iodato de potássio 0,015 M SV até coloração azul. Cada mL de iodato de potássio 0,015 M SV equivale a 19,560 mg de $C_9H_{15}NO_3S$.

- c) quando constarem mais de um método de doseamento.

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Dissolver, exatamente, cerca de 0,24 g da amostra em 30 mL de acetona. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,01 M SV equivale a 30,831 mg de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

4.7.3 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta, visível e de fluorescência

Iniciar com a frase "Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de fluorescência (5.2.15)* (ou de *absorção no ultravioleta (5.2.14)* ou de *absorção no visível (5.2.14)*)".

Os doseamentos podem ser realizados em comparação com uma solução padrão ou utilizando dados de absorvidade específica. Na descrição devem constar, na seguinte ordem:

- preparação detalhada da solução amostra, o solvente utilizado e a concentração, expressa em % (p/v) (espectrofotometria no ultravioleta) ou em $\mu\text{g/mL}$ (espectrofotometria no visível e fluorescência);
- quando for usada comparação com solução padrão, utilizar a expressão: preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o(s) mesmo(s) solvente(s);
- na espectrofotometria de absorção no visível, descrever o procedimento de formação do produto colorido, quando for o caso;
- descrever o procedimento de leitura incluindo o comprimento de onda e a maneira de ajustar o zero no aparelho; na espectrofotometria de fluorescência, indicar os comprimentos de onda de excitação e emissão;
- descrever como obter o teor de pureza.

Exemplos

Quando constar apenas um método de doseamento.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 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 ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{15}H_{12}N_2O$ na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 450$, em 285 nm, em metanol.

Quando constarem mais de um método de doseamento.

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em etanol. Completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,001% (p/v). Medir a absorvância da solução resultante em 239 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{21}H_{26}O_5$ na amostra considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$, em 239 nm, em etanol.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Completar o volume para 200 mL com água. Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Transferir 2 mL de cada solução para balões volumétricos de 25 mL. Adicionar a cada balão 0,5 mL de ácido clorídrico 4 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 0,5% (p/v), agitar e deixar em contato por 2 minutos. Adicionar 1 mL de cloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina a 0,1% (p/v), agitar e deixar em contato por 10 minutos. Completar os volumes com água. Preparar branco em paralelo utilizando 2 mL de água e os mesmos reagentes nas mesmas quantidades. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ na amostra a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de fluorescência (5.2.15)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em água. Diluir quantitativamente com o mesmo solvente, para obter solução a 1 µg/mL. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de tampão borato pH 9,0 e completar o volume com água, de modo a obter solução a 0,03 µg/mL. Para preparo da solução padrão, dissolver quantidade exatamente pesada de diacetilfluoresceína SQR em 10 mL de etanol, em balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2,5 M e aquecer em banho-maria fervente por 20 minutos, com agitação. Resfriar e completar o volume com água. Diluir quantitativamente em água, de modo a obter solução de fluoresceína sódica a 1 µg/mL. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de tampão borato pH 9,0 e completar o volume com água, de modo a obter solução padrão a 0,03 µg/mL. Medir as intensidades de fluorescência das soluções resultantes em fluorímetro, em comprimento de onda de excitação a 485 nm e emissão a 515 nm. Calcular o teor de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ na amostra a partir das leituras obtidas.

4.7.4 Fotometria de chama

Iniciar com a frase “Proceder conforme descrito em *Fotometria de chama (5.2.13.2.1)*”. O roteiro usado para as espectrofotometrias pode ser usado como modelo.

Para expressar o resultado final utilizar a seguinte frase:

“Calcular o teor de ‘fórmula molecular’ na amostra a partir das leituras obtidas”.

4.7.5 Espectrometria de absorção atômica

O roteiro descrito para as espectrofotometrias pode ser usado como modelo. Ao descrever o procedimento de leitura, incluir: comprimento de onda, fonte de radiação, tipo de chama, atomizador ou modo de vaporização.

Exemplos

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar-acetileno, comprimento de onda de 589,6 nm. Dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra equivalente a cerca de 25 mg do “íon” em 50 mL de água. Diluir, em seguida, por um fator de 500 vezes com água. Preparar a solução padrão a 1 g/L, em água. Construir a curva analítica com a solução padrão nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L e 2,5 mg/L, preparar essas soluções por diluição sequencial em água. Adicionar às soluções padrão e solução amostra quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 10 g/L (CsCl). Calcular o teor do “íon” na amostra a partir das leituras obtidas.

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1)*, *Método I*. Utilizar espectrômetro provido de chama alimentada com mistura de ar e acetileno, com fonte emissora de onda a 589,6 nm. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução amostra: descrever...

Solução padrão do “íon”: descrever...

Procedimento: construir a curva analítica com a *Solução padrão do “íon”* nas seguintes concentrações: 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L e 50 mg/L por diluição sequencial em ácido clorídrico 6 M. Calcular o teor do “íon” na amostra a partir das leituras obtidas.

4.7.6 Polarimetria

No roteiro descrito devem constar a preparação detalhada da solução amostra, o solvente utilizado e a concentração, expressa em % (p/v). Descrever o procedimento de leitura e o modo de obtenção do teor de pureza da substância em análise.

Exemplo

Medir o ângulo de rotação da solução em tubo adequado (5.2.8), utilizando água destilada para o ajuste do zero. Calcular o teor de $C_6H_{12}O_6$ na amostra, considerando $[\alpha]_D^{20} = +52,82^\circ$, ou de $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, considerando $[\alpha]_D^{20} = +47,96^\circ$.

4.7.7 Cromatografia a líquido de alta eficiência

Iniciar com a frase “Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de... (descrever detector); coluna cromatográfica (comprimento e diâmetro), composição da fase estacionária, tamanho das partículas e temperatura da coluna; fluxo da fase móvel em mL/minuto”.

Descrever, em parágrafos separados, o preparo da solução tampão (se existente), a composição da fase móvel e o preparo das soluções necessárias, na seguinte ordem: *solução de padrão interno*, *solução amostra*, *solução padrão*, *solução de resolução*. Expressar as concentrações em mg/mL ou µg/mL. Sempre que as soluções descritas forem referidas ao longo do texto, elas devem ser grafadas em itálico.

No parágrafo seguinte descrever os parâmetros exigidos ou esperados: eficiência da coluna em número de pratos teóricos (por metro ou por coluna), tempo de retenção aproximado ou tempo de retenção relativo, resolução, fator de cauda, desvio padrão relativo das áreas (ou alturas) de replicatas sob os picos registrados, etc.

Iniciar o último parágrafo, com *Procedimento...* e indicar: volume de injeção, modo de registro dos picos (área ou altura), cálculo do teor de pureza da substância (EVITAR FÓRMULAS).

Para expressar o resultado final utilizar a frase seguinte.

“Calcular o teor de ‘fórmula molecular’ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*”.

Exemplo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida a 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Tampão pH X,X: descrever...

Fase móvel: mistura de *Tampão pH X,X* e acetonitrila (50:50).

Solução de padrão interno: descrever...

Solução amostra: descrever...

Solução padrão: descrever...

Solução de resolução: descrever...

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna não é menor que 16 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para “nome da substância” e 1,0 para “nome da substância”. O fator de cauda não é maior que 2,0. A resolução entre “nome da substância” e “nome da substância” não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_xH_yN_z$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* (EVITAR FÓRMULAS).

No caso de presença de padrão interno expressar o resultado da seguinte forma:

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à “nome da substância” e ao “padrão interno”. Calcular o teor de $C_xH_yN_z$ na amostra a partir das respostas obtidas para a relação “nome da substância”/“padrão interno” com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* (EVITAR FÓRMULAS).

No caso de eluição em gradiente, utilizar o seguinte modelo:

Eluente A: ácido trifluoroacético 0,05% (p/v).

Eluente B: acetonitrila.

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

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente linear
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente linear
47 – 52	80	20	isocrática

Solução de padrão interno: descrever...

Solução amostra: descrever...

Solução padrão: descrever...

Solução de resolução: descrever...

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna não é menor que 16 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para “nome da substância” e 1,0 para “nome da substância”. O fator de cauda não é maior que 2,0. A resolução entre “nome da substância” e “nome da substância” não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_xH_yN_z$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* (EVITAR FÓRMULAS).

Nos casos em que o método cromatográfico é utilizado para a determinação do teor de antibióticos, expressar o resultado da seguinte forma:

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de “nome da substância” ($C_xH_yN_z$) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

4.7.8 Cromatografia a gás

Iniciar com a frase “Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gás provido de (descrever sistema de detecção); coluna cromatográfica (comprimento e diâmetro), composição da fase estacionária; temperatura da coluna, do injetor e do detector; gás de arraste, fluxo em mL/minuto”.

Descrever, em parágrafos separados, o preparo das soluções necessárias, na seguinte ordem: *Solução de padrão interno*, *Solução amostra*, *Solução padrão*.

No parágrafo seguinte descrever os parâmetros exigidos ou esperados: eficiência da coluna em número de pratos teóricos/metro, tempo de retenção aproximado ou tempo de retenção relativo,

fator de resolução, fator de simetria, desvio padrão relativo das áreas (ou alturas) de replicatas sob os picos registrados, etc.

Iniciar o último parágrafo, com *Procedimento*: (...) e indicar: volume de injeção, modo de registro dos picos (área ou altura), cálculo do teor de pureza da substância. O exemplo dado para **Cromatografia a líquido de alta eficiência** pode ser usado como modelo, com as devidas adaptações.

Exemplo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos)

4.7.9 Determinação da potência

Inclui ensaios com animais, preparações animais ou micro-organismos. Iniciar com a frase: “Proceder conforme descrito em *Nome do ensaio*” seguido do número do método geral em negrito e entre parênteses. A preparação prévia deve estar descrita. Expressar a concentração em mg/mL ou UI/mL.

Exemplo

“Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros”.

Para expressar o resultado final no método de determinação de potência utilizar a frase seguinte.

“Calcular a potência da amostra, em µg (ou UI) de ‘nome da substância’ por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*”.

Exemplo completo

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

Micro-organismo: Staphylococcus epidermidis ATCC 12228.

Meios de cultura: meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

Solução amostra: pesar, exatamente, cerca de 1,25 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 500 mL com auxílio de 400 mL de água destilada. Agitar por 30 minutos. Completar o volume com água e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

Solução padrão: pesar, exatamente, cerca de 25 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL, utilizando *Solução 2* como diluente.

Procedimento: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

4.7.10 Ensaio iodométrico

Inclui a titulação iodométrica de antibióticos, para qual é demonstrada equivalência ao método microbiológico. Iniciar com a frase “Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*”. Se a amostra requerer algum preparo não descrito no método geral, descrever detalhadamente.

Exemplo

Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

4.8 Embalagem e armazenamento

Utilizar os termos descritivos constantes em GENERALIDADES (4) da FB 5, nos itens *Conservação* e *Material de embalagem primária e secundária*.

Exemplos

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

Em recipientes herméticos.

4.9 Rotulagem

Fazer constar na monografia a seguinte frase: “Observar a legislação vigente”. Quando for o caso, incluir outras informações relevantes que devem constar no rótulo da substância.

Exemplo

Observar a legislação vigente. Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

4.10 Classe terapêutica ou categoria

Utilizar um termo ou outro, conforme o caso: CLASSE TERAPÊUTICA para fármacos e CATEGORIA para adjuvantes. Para classe terapêutica utilizar, quando possível, a classificação da RENAME.

Exemplo

CATEGORIA

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

CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

4.11 Modelo de monografia para insumo farmacêutico

Nas páginas seguintes estão incluídos o modelo geral para monografia de insumo farmacêutico e, como exemplo, as monografias de *Ampicilina tri-hidratada* e *Cloridrato de hidralazina*.

NOME EM PORTUGUÊS (caixa alta, negrito, T 14)**Nome em latim** (caixa baixa, negrito, T 12)

Estrutura química (TNR, T 12)

Fórmula molecular; Massa molecular

nome DCB; Número DCB

Nome químico (caixa baixa)

Número do CAS (entre colchetes, em itálico)

Especificação geral (sem título, caixa baixa).

DESCRIZAÇÃO (título na margem esquerda, caixa alta)

Características físicas. (Subtítulo, caixa baixa, negrito)**Solubilidade.** (Subtítulo, caixa baixa, negrito)**Constantes físico-químicas.** (Subtítulo, caixa baixa, negrito)*Nome da constante físico-química* (itálico, caixa baixa) número do método (entre parênteses e negrito): Valores característicos (caixa baixa).

IDENTIFICAÇÃO (título na margem esquerda, caixa alta)

A. (negrito, caixa alta). Descrição (caixa baixa).**B.**

ENSAIOS DE PUREZA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do ensaio (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do ensaio (caixa baixa).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do teste (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).

DOSEAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

ROTULAGEM (título na margem esquerda, caixa alta)

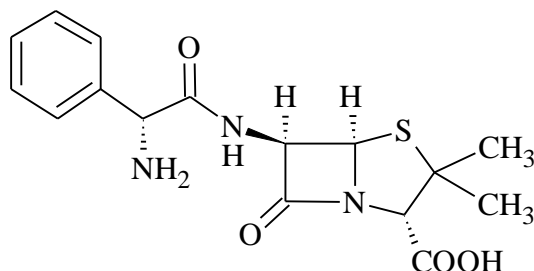
Descrição.

CLASSE TERAPÊUTICA (OU CATEGORIA) (título na margem esquerda, caixa alta)

53

54 Descrição.

AMPICILINA TRI-HIDRATADA
Ampicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$; 403,45

ampicilina tri-hidratada; 00742

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)
 [7177-48-2]

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco.

Solubilidade. Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol, éter etílico e em óleos fixos. Solúvel em soluções diluídas de ácidos e de hidróxidos alcalinos.

Constantes físico-químicas.

Poder rotatório específico (5.2.8): +280° a +305°, em relação à substância anidra. Determinar em solução aquosa a 0,25% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

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

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

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de acetona e acetato de amônio a 15,4% (p/v) (10:90) pH 5,0 ajustado com ácido acético glacial, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): solução da amostra contendo o equivalente a 2,5 mg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ por mililitro em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Solução (2): solução de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Solução (3): solução de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL e de amoxicilina tri-hidratada SQR a 2,5 mg/mL em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O ensaio somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresenta duas manchas bem definidas.

C. Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 mL de água e adicionar 2 mL de mistura de solução de formaldeído e ácido sulfúrico (2:100). Agitar o tubo e observar a cor. A solução é praticamente incolor. Aquecer em banho-maria durante 1 minuto. Desenvolve-se coloração amarelo-escura.

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

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

Limite de *N,N*-dimetilanilina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, coluna de vidro de 2 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizado, impregnado com 3% (p/p) de fenilmetilsilicone (50% fenil); temperatura da coluna de 120 °C, temperatura do injetor e detector de 150 °C; nitrogênio como gás de arraste, fluxo de 30 mL/minuto.

Solução de padrão interno: solução de naftaleno a 0,05 mg/mL em cicloexano.

Solução amostra: dissolver 1 g da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio 1 M, e adicionar 1 mL da *Solução de padrão interno*. Agitar, vigorosamente, por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

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

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução de dimetilanilina* e 1 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à dimetilanilina e ao naftaleno. A área sob o pico relativo à dimetilanilina, obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução de dimetilanilina* (0,02%).

Água (5.2.20.1). 12,0% a 15,0%.

Cinzas sulfatadas (5.2.10). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas, e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de β -lactamase para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg de ampicilina a 2% (p/v) em hidróxido de sódio 0,05 M.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* para *Ampicilina*, pelo método de difusão em ágar. Dissolver, separadamente, quantidades exatamente pesadas de ampicilina SQR e amostra em água estéril de modo a obter soluções contendo cerca de 0,1 mg de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ por mililitro. Diluir soluções padrão e amostra em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) até as concentrações da curva padrão. Calcular a potência da amostra, em μ g de ampicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar o padrão utilizando ampicilina SQR. Preparar a amostra como descrito a seguir.

Preparação amostra: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em água e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL desta solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa.

Calcular a potência da amostra, em μ g de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ por miligrama, segundo a expressão:

$$\frac{F(B_A - I_A)}{2(C_A)}$$

em que

B_A = volume de titulante, em mL, consumido no *Ensaio em branco* da *Preparação amostra*;

I_A = volume de titulante, em mL, consumido na *Inativação e titulação* da *Preparação amostra*;

C_A = concentração, em mg/mL, da *Preparação amostra*, com base na quantidade de amostra pesada e na diluição realizada.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m); fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de água, acetonitrila, tampão fosfato de potássio monobásico 0,1 M e ácido acético 1 M (90,9:8,0:1:0,1).

Diluyente: transferir 10 mL do tampão fosfato de potássio monobásico 0,1 M e 1 mL de ácido acético glacial 1 M para balão volumétrico de 1 000 mL e completar o volume com água.

Solução padrão: transferir, exatamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

Solução amostra: transferir, exatamente, cerca de 100 mg da amostra, para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o diluente e homogeneizar.

Solução de resolução: dissolver quantidade suficiente de cafeína, na *Solução padrão*, de modo a obter solução contendo 0,12 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre o pico de cafeína e ampicilina não é menor que 2,0. O fator de cauda para o pico da ampicilina não é maior do que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama na amostra, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, em temperatura inferior a 30 °C. Ampicilina tri-hidratada, destinada à produção de preparações parenterais deve ser embalada em recipientes estéreis.

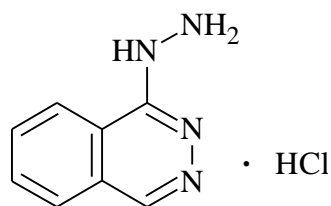
ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ampicilina tri-hidratada, destinada à produção de preparações estéreis deve apresentar indicação no rótulo se a substância é estéril ou se deve ser esterilizada durante o processo.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA
Hydralazini hydrochloridum



$C_8H_8N_4 \cdot HCl$; 196,64
 cloridrato de hidralazina; 04647
 Cloridrato de 1-hidrazinilftalazina (1:1)
 [304-20-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $C_8H_8N_4 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

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

Solubilidade. Solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

Constantes físico-químicas.

Temperatura de fusão (5.2.2): 275 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B., C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e E.

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

B. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,002% (p/v) em água, exibe máximos de absorção em 240, 260, 305 e 315 nm. Os valores das absorvâncias são de, aproximadamente, 1,1; 1,1; 0,53 e 0,43, respectivamente.

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

D. Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. A 5 mL da solução obtida, adicionar 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

E. A solução aquosa da amostra a 0,025% (p/v) responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

pH (5.2.19). 3,5 a 4,2. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

Solução teste: transferir, exatamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 30 mL de ácido acético 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a sob o pico principal, não é superior a 1,0% da área total sob os picos obtidos, incluindo a sob o pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

Metais pesados (5.3.2.3). Umedecer o resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas* com 2 mL de ácido clorídrico, evaporar, secar e adicionar 20 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados, Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9). Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 110 °C, por 15 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

Cinzas sulfatadas (5.2.10). Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,5%.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL com tampa e dissolver em 25 mL de água. Adicionar 35 mL de ácido clorídrico e resfriar à temperatura ambiente. Adicionar 5 mL de clorofórmio e titular com iodato de potássio 0,02 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar o titulante gota a gota, agitando continuamente até desaparecimento da coloração púrpura da camada de clorofórmio. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente, excluindo o clorofórmio. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo nitrila (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 1,44 g de laurilsulfato de sódio e 0,75 g de brometo de tetrabutilamônio em 770 mL de água, adicionar 230 mL de acetonitrila e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH para 3,0 com ácido sulfúrico 0,05 M.

Solução amostra: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em ácido acético 0,1 M de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de hidralazina SQR em ácido acético 0,1 M de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

Solução de resolução: preparar solução em ácido acético 0,1 M contendo aproximadamente 0,25 mg de cloridrato de hidralazina SQR e 50 µg de ftalazina por mililitro. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,65 para a ftalazina e 1,0 para o cloridrato de hidralazina. A resolução entre os picos de ftalazina e de cloridrato de hidralazina não é menor que 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de $C_8H_8N_4.HCl$ na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

VASODILATADOR.

5 REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

5.1 Apresentação

É o título da monografia. Fazer constar o nome do fármaco, seguido da forma farmacêutica.

No caso de comprimidos revestidos, não colocar a palavra “REVESTIDOS” no título, nesse caso, deve constar na especificação geral a seguinte frase: “Os comprimidos devem ser revestidos” (como última frase).

Exemplos

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL

SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

TIABENDAZOL POMADA

TRETINOÍNA GEL

5.2 Especificação geral

Estabelecer os limites percentuais de especificação em relação à quantidade declarada de (fórmula molecular do fármaco) ou à potência declarada (nome do fármaco). Quando necessário, acrescentar, em seguida, informações adicionais como, por exemplo, descrição de adjuvantes ou necessidade de revestimento.

Exemplos

Comprimidos

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$. Os comprimidos devem ser revestidos.

Contém cloridrato de ranitidina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ranitidina ($C_{13}H_{22}N_4O_3S$).

Solução injetável

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{13}ClN_2O$. A solução injetável pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

Pó para solução injetável

Contém benzilpenicilina sódica equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de benzilpenicilina ($C_{16}H_{18}N_2O_4S$). O pó para solução injetável pode conter, no mínimo, 4,0% e, no máximo, 5,0% de citrato de sódio, dos quais no máximo 0,15% podem ser substituídos por ácido cítrico.

Pó para suspensão oral

Contém ampicilina ou ampicilina tri-hidratada equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de $C_{16}H_{19}N_3O_4S$. O pó para suspensão oral contém um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, edulcorantes e conservantes.

5.3 Identificação

Seguir o modelo definido para o insumo farmacêutico (item 2.4).

Quando o teste de identificação for o mesmo do insumo farmacêutico, descrever o procedimento prévio e se reportar ao teste correspondente (em itálico) descrito para o insumo farmacêutico. O nome do teste e da monografia referida devem ser grafados em itálico e com a primeira letra em maiúsculo.

Exemplo

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

Quando o teste de identificação seguir o mesmo procedimento do doseamento, descrever como nos exemplos a seguir.

A. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 229 nm e 315 nm, idênticos aos observados no espectro da *Solução padrão*.

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

5.4 Características

Nesse item devem constar os testes específicos para a forma farmacêutica. Se o teste estiver descrito nos métodos gerais e for realizado sem modificações, indicar o seu nome e o respectivo número (entre parênteses e em negrito), seguido do limite e/ou resultado esperado. Os testes deverão ser incluídos, preferencialmente, na ordem apresentada a seguir, dependendo da aplicação.

Aspecto (quando for o caso)

Determinação de volume.

pH (no caso de suspensões, indicar que o pH é determinado após reconstituição).

Limpidez

Determinação de peso

Teste de dureza

Teste de friabilidade

Teste de desintegração

Uniformidade de doses unitárias

Exemplos

Aspecto. Esvaziar completamente o conteúdo de 10 frascos, previamente agitados, em provetas correspondentes, limpas e secas, providas de tampa, e observar imediatamente sob condições adequadas de visibilidade. O conteúdo escorre com fluidez, a suspensão se apresenta homogênea,

viscosa, livre de grumos e partículas estranhas. Após 24 horas de repouso, pode apresentar ligeira sedimentação que ressuspende após agitação.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

pH (5.2.19). 8,5 a 11,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

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

Quando houver procedimento especial para uniformidade de conteúdo, saltar uma linha após a expressão “cumpre o teste” e inserir o subtítulo “*Procedimento para uniformidade de conteúdo*”, descrevendo os detalhes do teste (usar o modelo de doseamento descrito para insumo farmacêutico).

Exemplo

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Acrescentar 5 mL de etanol e 60 mL de tampão borato pH 9,6. Deixar em ultrassom durante 15 minutos. Agitar mecanicamente durante 15 minutos, completar o volume com o tampão. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Homogeneizar e filtrar”.

Não havendo procedimento especial, mas se houver mais de uma técnica de doseamento na monografia, acrescentar, logo após “Cumpre o teste”, a frase “Proceder conforme descrito no método **X.** de *Doseamento*”.

5.5 Teste de dissolução

Quando aplicável, o teste de dissolução deve ser descrito, em item separado, após o item CARACTERÍSTICAS. Incluir após o título, o número do método geral, entre parênteses e em negrito. Em frases separadas, incluir, na seguinte ordem: meio de dissolução, volume a ser utilizado, aparelhagem (pás ou cestas), velocidade de rotação, tempo, procedimento e tolerância. Incluir, no procedimento, a concentração da solução padrão.

Exemplo 1

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

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

Aparelhagem: cestas, 100 rpm

Tempo: 45 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 249 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de “nome da substância” SQR na concentração de 0,0005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{17}H_{20}N_2S$ se dissolvem em 45 minutos.

Exemplo 2

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 0,2% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

Aparelhagem: cestas, 50 rpm

Tempo: 60 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 263 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da *Solução padrão*, preparada como descrito a seguir.

Solução padrão: dissolver quantidade, exatamente pesada, de praziquantel SQR de modo a obter solução cuja concentração seja L/90 mg por mL, em que L é a quantidade declarada, em miligramas, de praziquantel por comprimido. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL, diluir e completar o volume com *Meio de dissolução*.

Tolerância: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{24}N_2O_2$ se dissolvem em 60 minutos.

5.6 Ensaio de pureza

Quando aplicáveis, devem ser descritos, na seguinte ordem:

Substâncias relacionadas

Impurezas orgânicas

Impurezas inorgânicas

Água

Perda por dessecação

Utilizar como modelo o que já foi descrito para insumo farmacêutico (item 4.5).

5.7 Outros testes

São testes especiais para determinada especialidade farmacêutica. O nome do teste deve vir em destaque, em caixa alta, após ENSAIOS DE PUREZA, seguido da descrição do procedimento e dos resultados esperados.

Exemplo

TESTE DE CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar, exatamente, quantidade referente à dose indicada para ação antiácida. Transferir...

5.8 Testes de segurança biológica

Quando aplicáveis, devem ser descritos na mesma ordem e obedecendo aos mesmos critérios já descritos para insumo farmacêutico (item 4.6).

No caso de formas farmacêuticas não estéreis, tais como comprimidos, cápsulas, soluções orais, suspensões orais e pomadas (exceto as pomadas oftálmicas), os testes de Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2) e Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3) são obrigatórios. Assim, na descrição dessas especialidades farmacêuticas serão incluídos, em testes de segurança biológica, esses dois testes, de acordo com o exemplo a seguir.

Exemplo

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

5.9 Doseamento

Adotar os mesmos critérios já descritos para insumo farmacêutico (item 4.7), incluindo a descrição dos tratamentos prévios necessários.

Quando forem indicados mais de um método, identificá-los pelas letras **A.**, **B.**, etc., antecidos por frase introdutória (em itálico).

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

Procurar padronizar a descrição, utilizando como modelo as seguintes frases.

Formas farmacêuticas sólidas

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a X g de “nome da substância” para...

Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a X mg de “nome da substância” para...

Formas farmacêuticas líquidas

Transferir volume da solução oral contendo o equivalente a X mg de “nome da substância”...

Utilizar volume da solução injetável correspondente a X mg de “nome da substância”...

Para métodos espectrométricos e cromatográficos usar, no final do procedimento, as seguintes frases.

Espectrofotométrico

Calcular a quantidade de “fórmula molecular” na solução oral a partir das leituras obtidas.

Cromatográfico

Calcular a quantidade de “fórmula molecular” nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Quando o doseamento for o mesmo do insumo farmacêutico, descrever o procedimento prévio e se reportar ao teste correspondente (em itálico) descrito para o insumo farmacêutico.

Exemplos

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,3 g de captopril e transferir para erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 100 mL de água e deixar em ultrassom durante 15 minutos. Agitar mecanicamente durante 15 minutos. Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Captopril*, a partir de “Adicionar 10 mL de ácido sulfúrico a 10% (v/v)...”.

Quando o doseamento por CLAE for idêntico ao do insumo farmacêutico descrever apenas o preparo da *Solução amostra* e o procedimento, como indicado a seguir.

B. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Fenobarbital*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 60 mg de fenobarbital para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 4 mL de *Solução de padrão interno* e 30 mL de *Diluyente*. Deixar em ultrassom durante 15 minutos. Agitar mecanicamente durante 15 minutos, completar o volume com *Diluyente*, homogeneizar e filtrar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular a quantidade de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Determinação da potência

Adotar os mesmos critérios para insumo farmacêutico (item 4.7.9), incluindo a descrição dos tratamentos prévios necessários.

Formas farmacêuticas líquidas

Utilizar volume da solução injetável correspondente a X UI de “nome da substância”.

Para expressar o resultado final no método de determinação de potência de especialidade farmacêutica, utilizar os modelos a seguir.

Calcular a quantidade em mg de “nome da substância” (fórmula molecular) nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Calcular a quantidade em UI de “nome da substância” (fórmula molecular) por frasco-ampola a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

Quando o medicamento resultar de uma mistura ou combinação de substâncias após o título DOSEAMENTO incluir em separado os nomes das substâncias em negrito e descrever os procedimentos. Adotar os mesmos critérios já descritos para insumo farmacêutico (item 4.7).

5.10 Embalagem e armazenamento

Adotar os mesmos critérios já descritos para insumo farmacêutico (item 4.8).

5.11 Rotulagem

Adotar os mesmos critérios já descritos para insumo farmacêutico (item 4.9).

5.12 Modelo de monografia de especialidade farmacêutica

Nas páginas seguintes estão incluídos o modelo geral para monografia de especialidades farmacêuticas e, como exemplos, as monografias de *Cloridrato de hidralazina comprimidos*, *Indometacina cápsulas*, *Cloridrato de hidralazina solução injetável*, *Cisplatina solução injetável* e *Albendazol suspensão oral*.

TÍTULO (caixa alta, negrito, T 14)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Especificação geral (sem título, caixa baixa).

IDENTIFICAÇÃO (título na margem esquerda, caixa alta)

A. (negrito, caixa alta) Descrição (caixa baixa).

B.

CARACTERÍSTICAS (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do teste (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5) (quando for o caso; título na margem esquerda, caixa alta)

Meio de dissolução: (caixa baixa, itálico)

Aparelhagem: (caixa baixa, itálico)

Tempo: (caixa baixa, itálico)

Procedimento: (caixa baixa, itálico).

Tolerância: (caixa baixa, itálico).

ENSAIOS DE PUREZA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do ensaio (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).

OUTROS TESTES (o título é o nome do teste, na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do teste (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).

DOSEAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

ROTULAGEM (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para funil de separação, adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até *secura*. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

B. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, exhibe máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

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

D. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para béquer, adicionar 50 mL de mistura de metanol e água (1:2), misturar e filtrar. Concentrar o filtrado em banho-maria até 10 mL e deixar esfriar. A 5 mL da solução concentrada, adicionar 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Triturar cada comprimido até pó fino, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de mistura de metanol e água (1:2). Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, a partir de “Agitar mecanicamente...”.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

Aparelhagem: cestas, 100 rpm

Tempo: 30 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,01 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de hidralazina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,01 M.

Tolerância: não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$ se dissolvem em 30 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para béquer e acrescentar 25 mL de água. Adicionar 35 mL de ácido clorídrico e resfriar até a temperatura ambiente. Agitar, mecanicamente, durante 15 minutos. Titular com iodato de potássio 0,02 M SV, com agitação contínua. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de mistura de metanol e água (1:2). Agitar, mecanicamente, durante 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar a solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de ácido acético 0,1 M e deixar em ultrassom durante 15 minutos. Agitar, mecanicamente, durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

INDOMETACINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 50 mg de indometacina com 10 mL de acetona durante 2 minutos e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para erlenmeyer com tampa, adicionar 20 mL de água e agitar durante 2 minutos até formação de precipitado cristalino. Filtrar e recolher os cristais. Secar os cristais em temperatura ambiente e dessecar em estufa com vácuo a 100 °C, por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) dos cristais, dispersos em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica.

B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (4:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 25 mg de indometacina com 25 mL de metanol, obtendo solução a 1 mg/mL. Filtrar.

Solução (2): solução a 1 mg/mL de indometacina SQR em metanol.

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

C. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, exibe máximo em 320 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

D. Pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 25 mg de indometacina com 2 mL de água e adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarelo clara que enfraquece rapidamente.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

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

Procedimento para uniformidade de conteúdo. Transferir o conteúdo de cada cápsula para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de água, deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de metanol, agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com mistura de metanol e

tampão fosfato pH 7,2 (1:1) até concentração de 0,0025% (p/v). Prosseguir conforme descrito no *Doseamento*.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), 750 mL

Aparelhagem: cestas, 100 rpm

Tempo: 20 minutos

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 318 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de indometacina SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ se dissolvem em 20 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Indometacina*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de indometacina com 5 mL de clorofórmio e filtrar, obtendo solução a 20 mg/mL.

Solução (2): transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com clorofórmio, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, exatamente, quantidade de pó equivalente a cerca de 50 mg de indometacina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de água e deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de metanol, homogeneizar, completar o volume com metanol e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1), de modo a obter solução a 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 320 nm, utilizando mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{19}H_{16}ClNO_4$ nas cápsulas a partir das

leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 193$, em 320 nm, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1).

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de $C_8H_8N_4.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação B., C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e E.

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para funil de separação. Adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até *secura*. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

B. Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,002% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm.

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

D. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para um béquer e adicionar água, se necessário, para obter volume final de 10 mL. Adicionar a 5 mL da solução, 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

E. Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,025% (p/v). A solução obtida responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,4 a 4,4.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,1 g de cloridrato de hidralazina para erlenmeyer de 250 mL com tampa. Adicionar 25 mL de água e prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina* a partir de “Adicionar 35 mL de ácido clorídrico...”. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de $C_8H_8N_4.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução equivalente a cerca de 0,1 g de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de metanol e água (1:2). Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm, utilizando

água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ na solução injetável a partir das leituras obtidas.

C. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_8H_8N_4.HCl$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$.

IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em água exibe máximo em 300 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de cisplatina SQR preparada nas mesmas condições.

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de tricloroaminoplatinato. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 209 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de amônio quaternário para troca aniônica, bases fortes, (10 μm), mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

Fase móvel: preparar solução de sulfato de amônio a 0,04% (p/v) em água e, se necessário, ajustar pH entre 5,8 e 6,0. Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

Solução (2): diluir quantidade exatamente pesada de tricloroaminoplatinato de potássio SQR em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter uma solução de tricloroaminoplatinato a 0,0015% (p/v).

Injetar replicatas de 20 μL da *Solução (2)*. A resolução entre o pico de cloreto de sódio e o pico de tricloroaminoplatinato não é inferior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos não é superior a 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente ao tricloroaminoplatinato obtida no cromatograma da *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (3%).

Limite de transplatina. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de troca catiônica, ácidos fortes, (10 μm), mantida a temperatura de 45 °C e fluxo da *Fase móvel* a 2 mL/minuto por 30 minutos, a 0,5 mL/minuto por mais 30 minutos e novamente a 2 mL/minuto por 30 minutos.

Fase móvel: preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 2,5% (p/v) em água e ajustar o pH a 3,2 com ácido fosfórico. Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): solução de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (2): solução de tioureia a 0,5% (p/v) em água.

Solução (3): solução de cisplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (4): diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

Solução (5): transferir 10 mL de *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL. Adicionar uma quantidade, exatamente pesada, de 25 mg de cisplatina SQR. Adicionar 25 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

Solução (6): misturar 5 mL de *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL de *Solução (4)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Solução (7): misturar 5 mL de *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL de *Solução (5)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Solução (8): misturar 10 mL de *Solução (1)* com 10 mL de *Solução (3)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (7)* e da *Solução (8)*. A eficiência da coluna, determinada para o pico correspondente a transplatina no cromatograma da *Solução (7)*, não é menor que 2500 pratos teóricos. Os tempos de retenção para transplatina e cisplatina, obtidos no cromatograma da *Solução (8)*, são de aproximadamente 5 minutos e 9 minutos, respectivamente. Se necessário, fazer ajustes na composição da *Fase móvel* e re-condicionar a coluna. A resolução entre cisplatina e transplatina, no cromatograma da *Solução (8)*, não é inferior a 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos do padrão de transplatina no cromatograma da *Solução (7)* não é superior a 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (6)* e da *Solução (7)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente a transplatina obtida no cromatograma da *Solução (6)* não é maior que a área sob o pico obtida no cromatograma da *Solução (7)* (2%).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 2,0 UE/mg de cisplatina.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos amina (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de acetonitrila e água (90:10). Desgaseificar e filtrar.

Solução (1): diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,1% (p/v).

Solução (2): solução de cisplatina SQR a 0,1% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Solução (3): solução de cisplatina SQR a 0,05% (p/v) e de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Injetar 10 μL da *Solução (3)*. A resolução entre cisplatina e transplatina não é inferior a 3,5. Injetar replicatas de 10 μL da *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas não é superior a 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 10 μL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$ na solução injetável a partir das respostas obtidas para a *Solução (1)* e a *Solução (2)*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz. Não deve ser refrigerado.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ALBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

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

IDENTIFICAÇÃO

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

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

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

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

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

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

DOSEAMENTO

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

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

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

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

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

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, a temperatura ambiente.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

6 REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE PLANTA VEGETAL

6.1 Apresentação

Nome em português

Deve ser o nome mais usual ou a tradução do título em latim. O nome é grafado com todas as letras maiúsculas e, quando nome composto, utilizando hífen.

Exemplos

CÁSCARA SAGRADA; BELADONA; BOLDO; CANELA-DA-CHINA, QUEBRA-PEDRA.

Nome em latim (Denominação latina da droga)

Deriva, usualmente, do nome botânico da planta de origem (genitivo), obtido do “Kew Index” e seus suplementos, seguido pelo nome da parte usada. A denominação latina da droga deve seguir as regras gramaticais latinas, utilizando-se *herba/herbae*, *radix*, *rhizoma*, *bulbus*, *cortex*, *folium/folia*, *folium cum flore*, *flos*, *fructus*, *semen*, etc., antecedida pelo nome latino.

Exemplos

Rhamni purshiani cortex; Belladonae folium; Boldo folium.

Nome científico

É o nome científico seguido do nome padronizado do classificador e da família botânica. O nome científico deve estar atualizado de acordo com as revisões mais recentes. Para esclarecimentos quanto à nomenclatura botânica, o site www.mobot.org, no item TROPICOS, elucida, em geral, o nome mais aceito atualmente. Em caso de dúvida, especialistas nas famílias botânicas deverão ser consultados (especialistas brasileiros encontram-se no site da Sociedade Botânica do Brasil)

Exemplos

Rhamnus purshiana DC. – RHAMNACEAE

Atropa belladonna L. – SOLANACEAE

Peumus boldus Molina – MONIMIACEAE

Especificação

Descreve e/ou estabelece a parte usada e sua apresentação (inteira, dessecada, fresca, etc.) e os teores percentuais para os marcadores químicos (substância ou grupo de substâncias) a serem determinados.

Exemplos

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 7,0% de taninos.

A droga vegetal é constituída pelas inflorescências secas contendo, no mínimo, 0,4% de óleo volátil.

A droga vegetal é constituída de folhas secas contendo, no mínimo, 5,5% de taninos totais e 0,2% de óleo volátil. O óleo volátil é constituído de, no mínimo, 15,0% de β -cariofileno.

A droga vegetal é constituída pelos rizomas frescos, inteiros ou fragmentados, com a cortiça completamente removida ou removida somente nas faces planas e largas, contendo, no mínimo, 1,5% de óleo volátil. O óleo volátil é constituído de, no mínimo, 17% de alfa-zingibereno.

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

6.2 Sinonímia científica (quando for o caso)

Corresponde a outras denominações científicas propostas para a mesma droga vegetal. Sinônimos podem ser mencionados, desde que tenham importância, seja pelo amplo uso ou por constar em monografias farmacopeicas.

Exemplo

Para QUINA-VERMELHA o nome científico mais atual é *Cinchona pubescens* Vahl e a sinonímia científica é *Cinchona succirubra* Pavón.

6.3 Nomes Populares (ou Nome Popular)

Relaciona as denominações populares conhecidas. Outro(s) nome(s) popular(es), que não aquele utilizado para identificar a monografia, poderão constar, após o item identificação da droga, desde que tenham sido objeto de registro. A escolha do nome popular utilizado para a monografia deve recair naquele mais conhecido e referido na literatura e com registro na ANVISA. Se houver apenas uma denominação, intitular no singular (Nome Popular).

Exemplo

NOMES POPULARES

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

NOME POPULAR

Erva-pombinha.

6.4 Características

6.4.1 Características organolépticas

Caracteres marcantes, que auxiliem na identificação da droga.

Exemplos

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

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

Odor semelhante ao mentol; sabor picante, com sensação de frescor agradável.

6.4.2 Solubilidade

Seguir o modelo do Manual, item 4.3.2, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

6.4.3 Constantes físico-químicas

Seguir o modelo do Manual, item 4.3.3, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

Exemplo

Densidade relativa (5.2.5): 0,891 a 0,906.

6.5 Descrição macroscópica

A descrição é livre e refere-se ao exame a olho nu ou com lupa manual da droga vegetal. A descrição macroscópica abrangerá todas as características morfológicas possíveis de serem analisadas, como por exemplo, forma, cor, textura, aparência, e todos os demais caracteres que especificam o órgão que constitui a droga. Orientações para a descrição macroscópica dos órgãos vegetais podem ser encontradas no **ANEXO C**.

6.6 Descrição microscópica

A descrição é livre e refere-se ao exame com microscópio. A descrição microscópica da droga deve ser detalhada e abranger todos os tecidos e/ou estruturas passíveis de análise, tanto em vista frontal, secção transversal e paradérmica, assim como, quando necessário, em secção longitudinal, radial e/ou tangencial. Orientações para a descrição microscópica dos órgãos vegetais podem ser encontradas no **ANEXO C**.

6.7 Descrição microscópica do pó (quando for o caso)

A descrição é livre. A análise do pó constará de suas características morfológicas e anatômicas, com ênfase naquelas que melhor identificam a droga. A descrição microscópica do pó deverá constar na monografia, devendo ser introduzida com a seguinte redação: “O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: ...”. Orientações para a descrição microscópica do pó dos órgãos vegetais podem ser encontradas no **ANEXO C**.

Algumas monografias de plantas possuem descrição macro e/ou microscópica das impurezas, que devem ser descritas após a descrição microscópica do pó, em tópico separado.

Exemplo

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para as flores dessa espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração amarelo-esverdeada; fragmentos de epiderme com cutícula estriada de sépalas ou de pétalas papilosas; fragmentos de epiderme com estômatos anomocíticos; células-guarda isoladas; fragmentos de epiderme com tricomas tectores, de diferentes tipos; raros tricomas tectores e glandulares isolados ou partes destes; porções de tecidos com gotas lipídicas; parte de elementos traqueais de espessamento helicoidal; fragmentos de epiderme da antera, extremamente papilosa; fragmentos da camada fibrosa da antera; numerosos grãos de pólen

como os descritos; grãos de pólen isolados ou agrupados, ou associados a fragmentos de anteras e à epiderme de diversas peças; porções de estigma com epiderme papilosa; porções de brácteas; porções do bordo de sépalas, de pétalas e de brácteas.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

Os pedicelos da própria espécie são considerados estranhos; são esbranquiçados pela dessecação, longitudinalmente sulcados, medindo de 1 mm a 6 mm de comprimento, com tricomas tectores e glandulares.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O pedicelo, em vista frontal, apresenta cutícula estriada, células epidérmicas retangulares, estômatos anomocíticos e na porção basal, tricomas tectores e glandulares; em secção transversal, apresenta proeminências e reentrâncias acentuadas, cutícula estriada, epiderme uniestratificada, com células de forma tabular e paredes periclinais internas espessas; na região cortical pode ocorrer uma camada de colênquima tabular, seguido por um parênquima com amplos espaços intercelulares; o sistema vascular é formado por até doze feixes colaterais, dispostos em forma de anel; a região medular é preenchida por parênquima com células de paredes delgadas; cloroplastídios ocorrem nos parênquimas; grãos de amido e gotas lipídicas ocorrem em todos os tecidos.

6.8 Identificação

Seguir o modelo do Manual, item 4.4, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

6.9 Ensaio de pureza

Os ensaios de pureza devem ser listados em ordem alfabética.

Seguir o modelo do Manual, item 4.5, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

Exemplos

Água (5.4.2.3). No máximo 7,0%.

Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5). No máximo 3,0%.

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

6.10 Testes de segurança biológica (quando for o caso)

Seguir o modelo do Manual, item 4.6, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**, para os testes de **Contagem do número total de micro-organismos mesófilos aeróbicos (5.5.3.1.2)** e **Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3)**.

6.11 Determinações específicas

Referem-se à determinação de índices característicos (índice de amargor; índice de espuma; índice de intumescência; etc.).

Exemplos

DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCÊNCIA

Proceder conforme descrito em *Determinação do índice de intumescência (5.4.2.14)*, utilizando 1 g da droga amassada, umedecida com 1 mL de etanol. Essa mucilagem é constituída por ácido D-galacturônico e D-galactose.

6.12 Doseamento

Refere-se à quantificação de classes de substâncias (óleos voláteis; taninos totais; alcaloides totais; etc) ou de uma substância definida (pilocarpina; anetol; eugenol; cafeína; etc).

As descrições dos procedimentos de quantificação fornecidos no doseamento de insumos farmacêuticos podem ser usadas como modelo, com as devidas adaptações.

Exemplos

DOSEAMENTO

Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar durante quatro horas.

Eugenol

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), temperatura do injetor a 220 °C e temperatura do detector a 250 °C; utilizar hélio a uma pressão de 80 kPa como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

Solução amostra: descrever a preparação da solução amostra...

Solução padrão: descrever a preparação da solução padrão...

Procedimento: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*... incluindo cálculos, quando for o caso.

A apresentação das fórmulas para cálculos deve seguir o modelo exemplificado.

Exemplo

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 425 nm (5.2.14), 30 minutos após seu preparo, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de flavonoides totais segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 62\,500}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

em que

A = absorvância medida;

m = massa da droga (g);

Pd = teor de água (%).

6.13 Embalagem e armazenamento

Seguir o modelo do Manual, item 4.8, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

6.14 Rotulagem (quando for o caso)

Seguir o modelo do Manual, item 4.9, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

6.15 Ilustrações

Nas ilustrações deve constar o aspecto externo da droga, em uma ou mais vistas (frontal, lateral, etc.), acrescidas da secção transversal da porção mais ilustrativa (por exemplo, para folha, o aspecto da nervura principal e do mesófilo, além da secção transversal do pecíolo), aspectos da epiderme em vista frontal, detalhes de células fundamentais, e quando ocorrerem, detalhes de tricomas, de glândulas, de canais, de idioblastos, de cristais, de estômatos, etc. Em órgãos com revestimento secundário os detalhes deverão ser relativos a ele. Representações do pó poderão fazer parte da mesma estampa que as demais representações, ou quando necessárias, serão apresentadas em estampa individual. Nas ilustrações originais as estruturas e/ou tecidos devem ser identificados conforme os últimos fascículos publicados na Farmacopeia Brasileira, e em cada ilustração deve constar a escala e legenda correspondentes. Para as identificações deve ser adotada a lista de acrônimos (**ANEXO D**). Quando uma célula, tecido ou estrutura não constarem do anexo, o Comitê Técnico-Temático de Plantas Medicinais deve ser consultado para a escolha do melhor acrônimo. Sugere-se que as ilustrações originais sejam elaboradas em papel vegetal e à nanquim, devendo ser afixadas com cola à base de água em papel cartolina ou equivalente, tamanho A3, para melhor qualidade de impressão. Sugere-se de uma a duas e no máximo três estampas para cada monografia. Recomendamos, para a elaboração das novas monografias, que sejam utilizadas como parâmetros aquelas já publicadas na Farmacopeia Brasileira, quarta edição.

6.16 Modelo de monografia de planta medicinal

Nas páginas seguintes estão incluídos o modelo geral para monografia de plantas medicinais e, como exemplo, as monografias de *Bálsamo do Peru* e *Espinheira santa*.

NOME EM PORTUGUÊS (caixa alta, negrito, T 14)**Nome em latim** (caixa baixa, negrito, T 12)*Nome científico* (caixa baixa, itálico) – FAMÍLIA (caixa alta)

Especificação (sem título, caixa baixa).

SINONÍMIA CIENTÍFICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

NOMES POPULARES (ou NOME POPULAR) (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

CARACTERÍSTICAS (título na margem esquerda, caixa alta)

Características organolépticas. (Subtítulo, caixa baixa, negrito). Descrição (caixa baixa).**Solubilidade.** (Subtítulo, caixa baixa, negrito). Descrição (caixa baixa).

DESCRICHÃO MACROSCÓPICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

DESCRICHÃO MICROSCÓPICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

DESCRICHÃO MICROSCÓPICA DO PÓ (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

IDENTIFICACHÃO (título na margem esquerda, caixa alta)

A. (negrito, caixa alta) Descrição (caixa baixa).**B.** (negrito, caixa alta) Descrição (caixa baixa).

ENSAIOS DE PUREZA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do ensaio (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do ensaio (caixa baixa).

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA (título na margem esquerda, caixa alta)

Nome do teste (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).

DOSEAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

53	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)
54	
55	Descrição.
56	
57	ROTULAGEM (título na margem esquerda, caixa alta)
58	
59	Descrição.
60	

BÁLSAMO DO PERU

Balsamum peruvianum

Myroxylon balsamum (L.) Harms var. *pereirae* (Royle) Harms – FABACEAE

A droga vegetal é constituída do bálsamo obtido a partir do tronco escarificado à quente. Contém, no mínimo, 45% e, no máximo, 70% de ésteres, principalmente benzoato de benzila e cinamato de benzila.

CARACTERÍSTICAS

Características organolépticas. Líquido viscoso, límpido, castanho-escuro a castanho-avermelhado. Quando examinado em camada fina apresenta cor castanho-amarelada. Possui odor característico, aromático, que lembra o da baunilha, e sabor amargo e acre. Não se solidifica em exposição ao ar, nem por tempo prolongado ou por aquecimento, e não produz filamentos.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em etanol, solúvel em clorofórmio e ácido acético, pouco solúvel em éter etílico e éter de petróleo, imiscível nos óleos graxos, exceto em óleo de rícino.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, acetato de etila e hexano (0,5:10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de acetato de etila.

Solução (2): dissolver 4 mg de timol, 30 mg de cinamato de benzila e 80 µL de benzoato de benzila em 5 mL de acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas principais obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)*. Quando examinada sob luz ultravioleta (254 nm), o cromatograma apresenta, em seu terço superior, duas manchas de extinção de fluorescência obtidas com a *Solução (2)*, a superior correspondente ao benzoato de benzila e a inferior ao cinamato de benzila, que correspondem em posição àquelas obtidas com a *Solução (1)*. Duas outras manchas intensas, uma acima e outra abaixo das manchas de referência podem ser visualizadas. Nebulizar a placa com solução recém-preparada de ácido fosfomolíbico a 20% (p/v) em etanol, utilizando 10 mL para uma placa com dimensões 20 mm x 20 mm. Aquecer entre 100 °C a 105 °C, durante 5 a 10 minutos, e examinar o cromatograma à luz do dia. As manchas correspondentes ao benzoato de benzila e ao cinamato de benzila apresentam coloração azul sobre fundo amarelo. O cromatograma apresenta, em sua parte média, uma mancha cinza-violeta (timol) obtida com a *Solução (2)*. O cromatograma apresenta uma mancha de coloração azul (nerolidol), obtida com a *Solução (1)*, imediatamente abaixo à mancha correspondente ao timol, obtida com a *Solução (2)*. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Logo abaixo da mancha correspondente ao nerolidol, não deve aparecer nenhuma mancha de coloração azul ou apresentar extinção de fluorescência, quando examinada sob luz ultravioleta (254 nm), correspondente à colofônia.

B. Dissolver 0,20 g da amostra em 10 mL de etanol. Adicionar 0,2 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração verde a verde oliva.

C. Misturar duas ou três gotas com um volume aproximadamente cinco vezes maior de ácido sulfúrico concentrado. Desenvolve-se coloração vermelho-escuro que, pela adição de 40 mL de água, passa a violácea. Não deve aparecer qualquer matiz pardo (adulteração).

ENSAIOS DE PUREZA

Bálsamos artificiais. Agitar, vigorosamente, 0,2 g da amostra com 6 mL de éter de petróleo. A solução de éter de petróleo deverá permanecer transparente e incolor e todas as partes insolúveis do bálsamo estarão aderidas nas paredes do tubo de ensaio.

Densidade relativa (5.2.5). 1,14 a 1,17.

Índice de acidez (5.2.29.7). 56 a 84. Dissolver 1 g da amostra em 100 mL de etanol neutralizado, adicionar 1 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV.

Índice de saponificação (5.2.29.8). 230 a 255. Determinar no resíduo obtido em *Doseamento*.

Óleos graxos. Agitar 1 g da amostra com 3 mL de uma solução de hidrato de cloral a 1000 g/L. A solução obtida é transparente assim como a solução de hidrato de cloral a 1000 g/L.

Terebintina. Evaporar 4 mL da solução obtida em *Bálsamos artificiais*. O resíduo não apresenta odor de terebintina.

DOSEAMENTO

Ésteres

Em funil de decantação, adicionar 2,5 g da amostra, 7,5 mL de solução de hidróxido de sódio diluída a 8,5% (p/v) e 40 mL de éter etílico isento de peróxidos. Agitar, vigorosamente, durante 10 minutos. Separar a fase etérea e agitar a fase básica por 1 minuto com três porções de 15 mL de éter etílico isento de peróxidos. Reunir as fases etéreas, dessecar com 10 g de sulfato de sódio anidro e filtrar. Lavar o resíduo de sulfato de sódio duas vezes com 10 mL de éter etílico isento de peróxidos. Reunir as fases etéreas e evaporar à secura. Dessecar o resíduo (ésteres) entre 100 °C a 105 °C, durante 30 minutos, resfriá-lo em dessecador e pesar.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado e protegido da luz.

ESPINHEIRA SANTA

Mayteni folium

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek – CELASTRACEAE; 09912

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo no mínimo, 2,0 % de taninos totais, expressos em pirogalol ($C_6H_6O_3$; 126,11), dos quais no mínimo 2,8 mg/g equivalem a epicatequina ($C_{15}H_{14}O_6$; 290,3).

CARACTERÍSTICAS

Características organolépticas. As folhas secas são inodoras, levemente amargas e adstringentes.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, inteiras, de formato oval-lanceolado quando jovens, passando a elíptico-lanceolado com o amadurecimento. Lâmina com 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15,0 cm) de comprimento, e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura, coriáceas a subcoriáceas, glabras, com ápice mucronado, base aguda a obtusa, peninérvias, com nervura principal proeminente na face abaxial. A nervação é do tipo craspedódroma mista, com nervuras secundárias partindo em ângulo agudo em relação à principal, terminando na margem da lâmina, ou ramificando-se nas proximidades dela, ou ainda seguindo em direção à margem, onde se reúnem com a superior subsequente, formando arcos. Na margem foliar, tanto as nervuras secundárias quanto as que delas partem, unem-se com a nervura marginal, formando projeções pontiagudas, de 9 a 14 unidades por folha, dispostas mais frequentemente, na metade apical da lâmina. As aréolas são predominantemente retangulares, com terminações ramificadas. Pecíolo curto, com 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento. Nas amostras secas, a face adaxial do limbo mostra-se relativamente mais escura que a abaxial, esbranquiçada.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha é hipoestomática e de mesofilo dorsiventral. Os estômatos são do tipo laterocítico, com 1 a 3 células subsidiárias para cada célula-guarda, situados pouco acima, ou na mesma altura das demais células epidérmicas. O espessamento interno das células-guardas é proeminente e, devido à espessa cutícula foliar, sobre o poro estomático, formam-se projeções, originando um átrio supra-estomático. As demais células epidérmicas, em ambas as faces da lâmina, são poligonais, de dimensões variadas, com paredes anticliniais retas, maiores na face adaxial. Em secção transversal observa-se epiderme uniestratificada, com paredes espessadas, recoberta por camada de cutícula também espessada, formando flange cuticular, alcançando, em média, 7,8 μm na face adaxial e 4,8 μm na face oposta, sempre mais proeminente na região da nervura principal, onde ocorrem ornamentações cuticulares na forma de estrias e papilas. Nas células epidérmicas há estiloides de pequenas dimensões (folhas jovens) ou cristais prismáticos retangulares (folhas maduras), ambos de oxalato de cálcio. O parênquima paliçádico é formado por 2 estratos de células longas e finas, em paliçada típica, ou ainda, por 2 a 3 estratos de células cúbicas ou pouco alongadas, dependendo da amostra analisada. O parênquima esponjoso é formado por 6 a 9 estratos de células com expansões braciiformes curtas, com formação de amplos espaços intercelulares, mais compactado em direção à região abaxial. No mesofilo são comuns células contendo compostos fenólicos, isoladas ou em grupos, com destaque para aquelas pertencentes ao parênquima paliçádico, além de estiloides e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Na nervura principal, biconvexa em secção transversal, ocorrem 3 a 4 camadas de colênquima angular junto à face adaxial e 2 a 3 na face oposta, as quais reagem positivamente ao cloreto férrico SR (substâncias fenólicas). O feixe vascular da nervura principal é único, do tipo colateral em arco aberto, circundado por uma bainha de células parenquimáticas de paredes delgadas, e com calotas de fibras sobre ambos os pólos de tecidos condutores, também presentes nos feixes de menor ordem. A distribuição dos tecidos nos feixes

vasculares não é constante, podendo variar de acordo com a porção da lâmina e o grau de amadurecimento do órgão. O floema apresenta cristais rômnicos de oxalato de cálcio, esclereídes e células contendo compostos fenólicos. As fibras que o acompanham apresentam parede celular espessa, com pontoações simples. Folhas maduras podem apresentar feixe vascular biclateral ou concêntrico (anficlival), sempre circundado por esclerênquima. Na região da margem foliar, o feixe vascular, que constitui a nervura marginal, encontra-se envolto por 250 a 280 fibras de paredes muito espessadas. O pecíolo apresenta contorno circular a plano-convexo, em secção transversal e, em direção à porção distal da folha, ocorrem aletas laterais e uma leve convexidade na porção adaxial. A epiderme do pecíolo é uniestratificada, coberta por espessa camada de cutícula. Tanto as células epidérmicas, quanto dos estratos subjacentes, apresentam pequenos cristais de oxalato de cálcio e conteúdo denso, de coloração marrom, que reage positivamente ao cloreto férrico SR. O parênquima possui espessamentos em celulose, colenquimatoso, podendo conter estiloides, semelhantes aos da lâmina, e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Braquiesclereídes isolados, com parede muito espessada e pontoações simples, ocorrem ao acaso no parênquima fundamental. O feixe vascular é único, concêntrico, cilíndrico a levemente côncavo-convexo, circundado por uma bainha esclerenquimática composta por fibras isoladas ou em grupos de 2 a muitos elementos. Algumas células parenquimáticas do floema e as dos raios parenquimáticos reagem positivamente ao cloreto férrico SR.

DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó deve estar de acordo com todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: pó inodoro, levemente refrescante; coloração verde-amarelada; fragmentos de epiderme com paredes periclinais retas, recobertas por cutícula espessa e contendo pequenos estiloides ou cristais prismáticos em abundância; fragmentos de epiderme com estômatos laterocíticos; fragmentos de parênquima paliçádico com 2 ou 3 estratos celulares, completamente distendidos ou não; fragmentos de fibras de grosso calibre com pontoações simples.

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel F₂₅₄, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 3 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar exatamente cerca de 5 g da droga moída, acrescentar 50 mL de água e aquecer sob refluxo durante 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida em algodão, sob pressão reduzida, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água destilada.

Solução (2): pesar cerca de 1 mg de epicatequina SQR e dissolver em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta uma mancha de coloração bordô, na mesma altura que a obtida no cromatograma da *Solução (2)* (R_f de aproximadamente 0,82). Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa a 110 °C, durante 10 minutos. Após a visualização deverão ser observadas na *Solução (1)* duas manchas de coloração bordô com R_f de aproximadamente 0,82 para equicatequina e 0,72 para banda bordô que aparece logo abaixo.

B. A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR até precipitação. O aparecimento de um precipitado nítido indica reação positiva para taninos totais.

C. A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água e duas a quatro gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em etanol. O desenvolvimento de coloração cinza-escuro indica reação positiva para taninos totais.

D. A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração avermelhada indica reação positiva para taninos condensados.

E. A 5 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.

ENSAIOS DE PUREZA

Água (5.4.2.3). No máximo 12,0%.

Cinzas sulfatadas (5.4.2.6). No máximo 12,0%.

Cinzas totais (5.4.2.4). No máximo 8,0%.

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

DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exatamente cerca de 1 g da droga vegetal moída (180 µm), para erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 15 minutos. Resfriar, filtrar em algodão para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume, através do filtro, até 100 mL. Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 mm de diâmetro por 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, até 10 mL, e ajustar o volume do líquido em cada tubo a 10 mL com água. Tampar os tubos e agitá-los vigorosamente com movimentos verticais durante 15 segundos, com 2 agitações por segundo. Deixar em repouso durante 15 minutos e medir a altura da espuma. Após, adicionar em cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 2 M, se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1 cm, o índice de espuma é menor que 100. Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida permanecer igual ou superior a 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (A) é o índice observado. Calcular o índice de espuma segundo a expressão:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

em que

A = volume (mL), do decocto usado para preparação da diluição no tubo no qual a espuma foi observada.

O índice de espuma é de, no mínimo, 250.

DOSEAMENTO

Taninos totais

Nota: efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.

Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução estoque: pesar 0,750 g da droga pulverizada (250 µm) e transferir para um erlenmeyer de 250 mL com boca esmerilhada. Adicionar 150 mL de água destilada. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos à temperatura de 60 °C. Resfriar em água corrente e transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Lavar o erlenmeyer e transferir as águas de lavagem com todo conteúdo de droga vegetal para o mesmo balão volumétrico. Completar o volume com água destilada. Deixar decantar e filtrar o líquido sobrenadante em papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

Solução amostra para polifenóis totais: diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A_1) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele: para 10 mL do filtrado, adicionar 0,1 g de pó de pele SQR e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A_2) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Solução padrão: dissolver imediatamente antes do uso 50 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A_3) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Calcular o teor em porcentagem de taninos (droga seca), expressos em pirogalol, segundo a expressão:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que

A_1 = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

A_2 = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

A_3 = absorvância da *Solução padrão*;

m_1 = massa da amostra utilizada no ensaio (g), considerando a determinação de água;

m_2 = massa de pirogalol (g).

Epicatequina

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de

diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

Eluente A: mistura de água e ácido trifluoracético a 0,05 % (v/v).

Eluente B: mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético a 0,05% (v/v).

Gradiente da Fase móvel: adotar sistema de gradiente descrito a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 13	82 → 75	18 → 25	gradiente linear
13 - 16	75 → 66	25 → 34	gradiente linear
16 - 20	66 → 58	34 → 42	gradiente linear
20 - 23	58 → 35	42 → 65	gradiente linear
23 - 25	35 → 82	65 → 18	gradiente linear
25 - 28	82	18	isocrática

Solução amostra: pesar exatamente cerca de 5 g da droga vegetal pulverizada (250 µm) em balão de fundo redondo de 100 mL e boca esmerilhada, acrescentar 50 mL de água destilada, levar a refluxo durante 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida sob pressão reduzida. Extrair o filtrado com três porções de 50 mL de acetato de etila em funil de separação de 250 mL. Para total separação das fases, deixar em repouso à temperatura de -18 °C durante 5 minutos. Reunir as fases orgânicas. Filtrar através de papel de filtro contendo 5 g de sulfato de sódio anidro, sob pressão reduzida. Evaporar a fase orgânica em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Ressuspender o resíduo com 5 mL de mistura de metanol e água (2:8). Extrair em cartucho de extração em fase sólida, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (55 µm, 70 Å), previamente acondicionada com 8 mL de mistura de metanol e água (2:8), para balão de 100 mL. Eluir 10 mL de metanol e água (2:8) para o mesmo balão e completar o volume (S₁) com metanol e água (2:8). Transferir volumetricamente 5 mL da S₁ para balão volumétrico 25 mL e completar o volume com metanol e água (1:1) (S₂). Filtrar a S₂ (membrana de PTFE de porosidade 0,5 µm) e injetar no cromatógrafo.

Solução padrão de epicatequina: dissolver quantidade exatamente pesada de epicatequina SQR em metanol e água (1:1), para obter solução a 0,4 mg/mL.

Solução para curva analítica de epicatequina: diluir alíquotas de 50 µL, 200 µL, 350 µL, 500 µL e 600 µL da *Solução padrão de epicatequina* em balões volumétricos de 2 mL, com metanol e água (1:1), para obter concentrações de 10 µg/mL; 40 µg/mL; 70 µg/mL; 100 µg/mL e 120 µg/mL.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções para curva analítica de epicatequina* e da *Solução amostra* em quintuplicata, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção relativo é cerca de 8,0 minutos para epicatequina. Calcular o teor de epicatequina na amostra a partir da equação linear da reta obtida com a curva analítica do padrão. O resultado é expresso pela média das determinações em mg/g de droga vegetal, seguindo a expressão:

$$EC = \frac{VLR \times 500}{1000 \times m}$$

em que

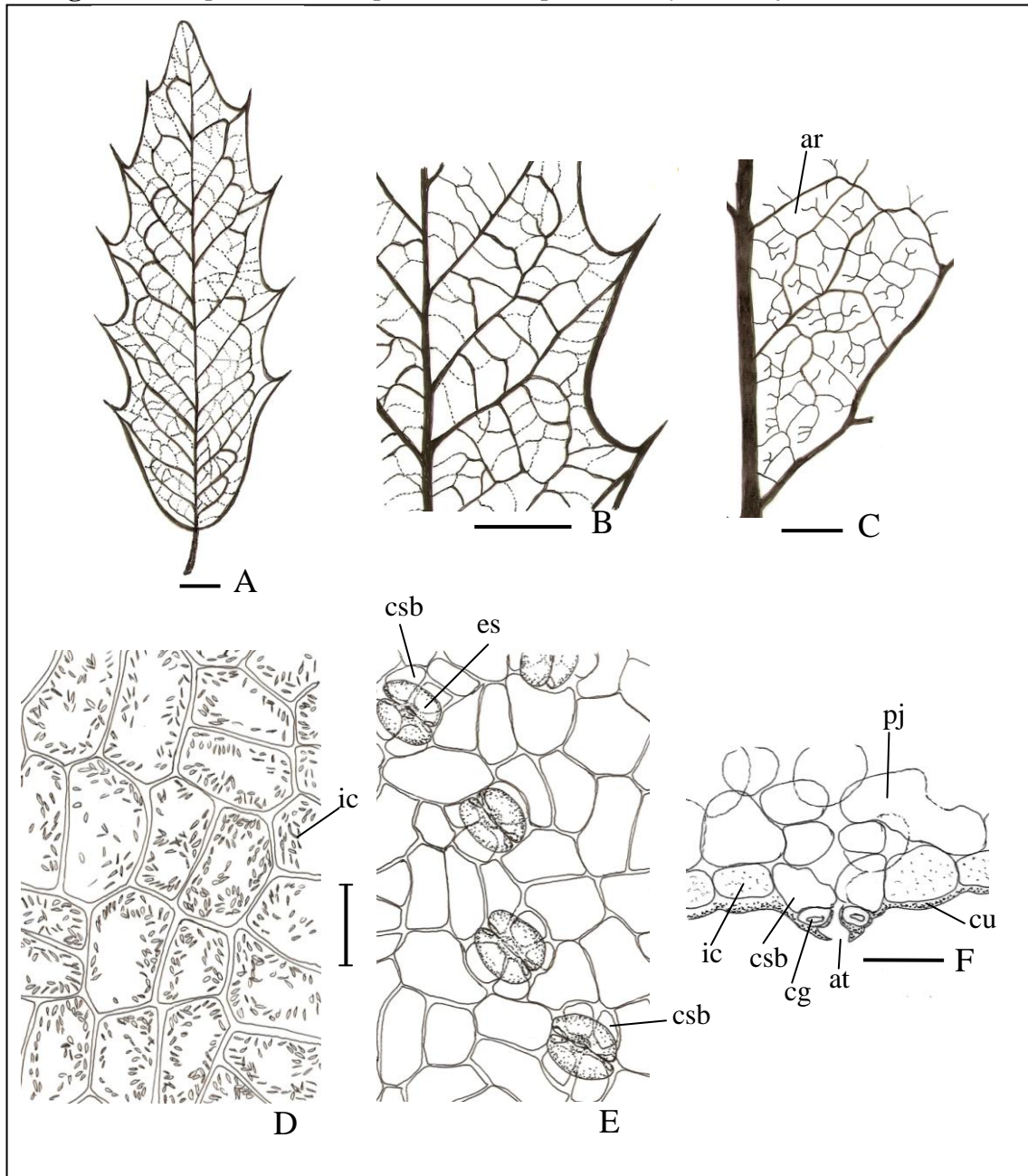
EC = epicatequina;

VLR = valor obtido ($\mu\text{g/mL}$) de epicatequina/mL em S_2 , a partir da equação da reta;
500 = fator de diluição;
1000 = valor de conversão de μg para mg;
m = massa (g) de droga vegetal considerando a determinação de água.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

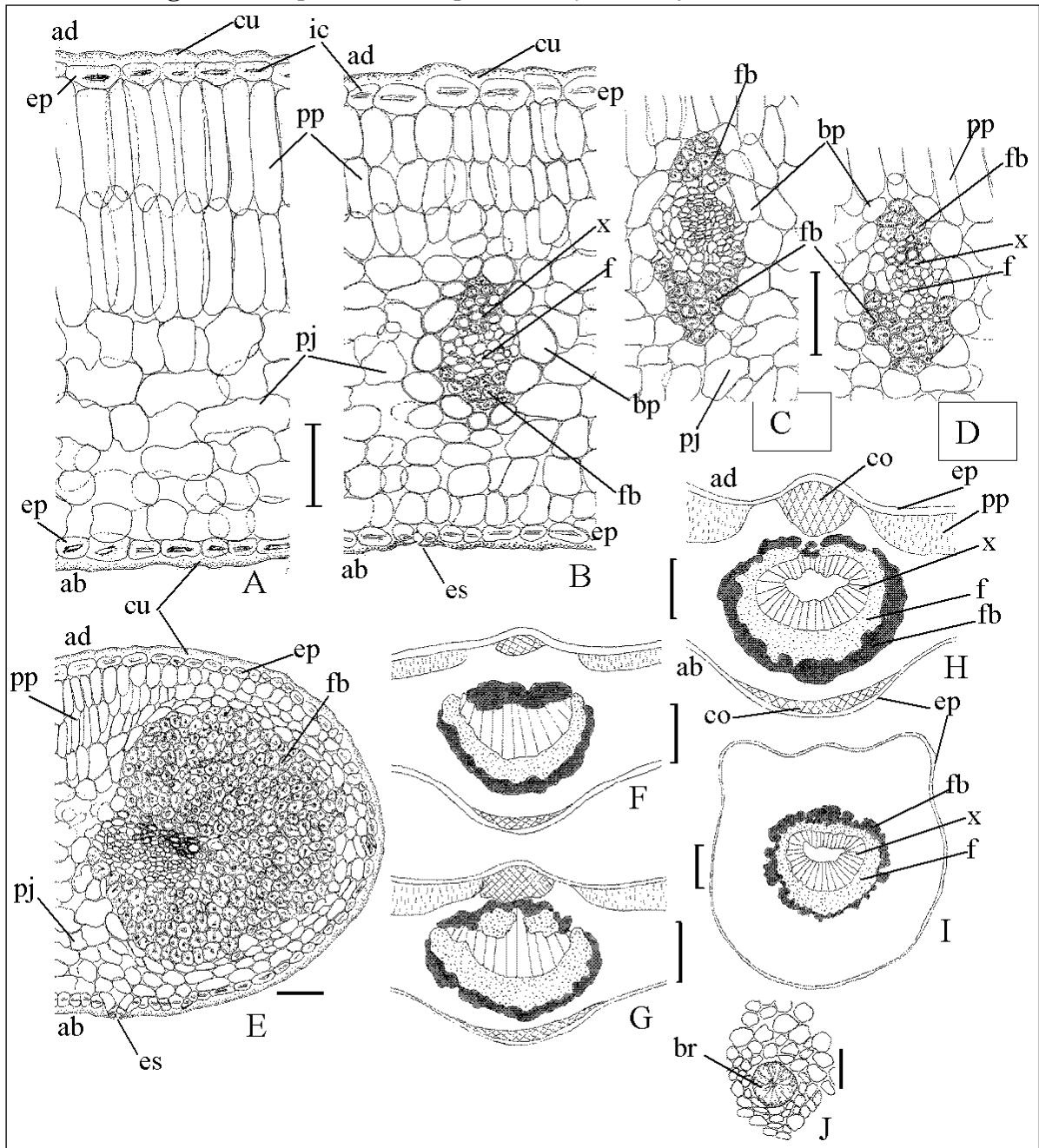
Figura 1 – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Maytenus ilicifolia* Mart.ex Reissek



Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A e B** a 5 mm; em **C** a 1 mm; em **D, E e F** a 30 μ m.

A – aspecto geral da lâmina foliar. **B** – detalhe da nervação foliar na face adaxial, em vista frontal. **C** – detalhe de porção da lâmina foliar, na face adaxial, em vista frontal, mostrando as aréolas e terminações xilêmáticas: aréola (ar). **D e E** – detalhe parcial da epiderme voltada para a face adaxial e abaxial, respectivamente, em vista frontal: idioblasto cristalífero (ic); célula subsidiária (csb); estômato (es). **F** – detalhe parcial da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando um estômato: parênquima esponjoso (pj); cutícula (cu); átrio supra-estomático (at); célula-guarda (cg); célula subsidiária (csb); idioblasto cristalífero (ic).

Figura 2 – Aspectos microscópicos em *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek.



Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A** e **B** a 50 μ m; em **C** e **D** a 75 μ m; em **E** a 35 μ m; em **F** a 120 μ m; em **G** a 180 μ m; em **H** e **I** a 200 μ m; em **J** a 50 μ m. **A** e **B** – detalhes parciais do mesófilo de amostras distintas, em secções transversais: face adaxial (ad); face abaxial (ab); epiderme (ep); cutícula (cu); idioblasto cristalífero (ic); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); xilema (x); floema (f); bainha parenquimática (bp); fibras (fb); estômato (es). **C** e **D** – detalhe de um feixe vascular secundário na porção basal e na porção mediana da lâmina foliar, respectivamente, em secção transversal: fibras (fb); bainha parenquimática (bp); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); xilema (x); floema (f). **E** – detalhe do bordo foliar, em secção transversal, mostrando a nervura marginal: face adaxial (ad); face abaxial (ab); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); fibras (fb); estômato (es). **F**, **G** e **H** – esquemas do aspecto geral das da porção mediana da nervura principal, em secções transversais, mostrando variações na distribuição do floema, xilema e fibras: face adaxial (ad); face abaxial (ab); colênquima (co); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); xilema (x); floema (f); fibras (fb). **I** – esquema do aspecto geral do pecíolo, em secção transversal: epiderme (ep); fibras (fb); xilema (x); floema (f). **J** – detalhe de um braquiesclereíde do pecíolo, em secção transversal: braquiesclereíde (br).

7 REDAÇÃO DE MONOGRAFIA DE IMUNOBIOLÓGICOS, HEMOCOMPONENTES E HEMODERIVADOS

7.1 Apresentação

Nome em português

Deve ser o mais usual.

Nome em latim

Usar o nome correspondente.

7.2 Descrição

Deve contemplar texto introdutório da apresentação do produto e seus caracteres físicos. Em seguida, descrição sucinta dos processos de produção, bem como dos controles aplicados.

7.3 Identificação

Seguir o modelo do Manual, item 4.4, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

7.4 Características

Seguir o modelo do Manual, item 5.4, relativo à **Redação de monografia de especialidade farmacêutica**, aplicando os ensaios específicos. Os testes não citados no item 5.4 devem vir após os citados, em ordem alfabética.

7.5 Ensaios físico-químicos

Deve contemplar os ensaios necessários à determinação residual de substâncias utilizadas na produção da preparação imunológica, tais como:

Alumínio
Formaldeído residual
Conservantes
Cloreto de sódio
Sólidos totais
Sulfato de amônio
Nitrogênio total
Nitrogênio proteico
Umidade residual
Água

7.6 Testes de segurança biológica

Seguir o modelo do Manual, item 4.6, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

7.7 Doseamento

Redação livre segundo o produto descrito. Os métodos de doseamento devem ser descritos em ordem alfabética.

7.8 Termoestabilidade

Descrever o procedimento do teste e a especificação para a termoestabilidade.

Exemplo

TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias a 36 °C e analisar conforme descrito em *Doseamento*. A vacina não pode perder mais que 1,0 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.

7.9 Embalagem e armazenamento

Seguir o modelo do Manual, item 4.8, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

7.10 Rotulagem (quando for o caso)

Seguir o modelo do Manual, item 4.9, relativo à **Redação de monografia de insumo farmacêutico**.

7.11 Modelo de monografia de imunobiológicos, hemocomponentes e hemoderivados

Nas páginas seguintes estão incluídos o modelo geral para monografias de imunobiológicos, hemocomponentes e hemoderivados e, como exemplo, as monografias de *Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado*, *Imunoglobulina humana normal*, *Soros hiperimunes para uso humano* e *Vacinas para uso humano*.

NOME EM PORTUGUÊS (caixa alta, negrito, T 14)**Nome em latim** (caixa baixa, negrito)

Descrição (sem título, caixa baixa).

IDENTIFICAÇÃO (título na margem esquerda, caixa alta)**A.** (negrito, caixa alta). Descrição (caixa baixa).**B.** (negrito, caixa alta). Descrição (caixa baixa).**CARACTERÍSTICAS** (título na margem esquerda, caixa alta)**Nome do teste** (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do teste (caixa baixa).**ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS** (título na margem esquerda, caixa alta)**Nome do ensaio** (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do ensaio (caixa baixa).**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA** (título na margem esquerda, caixa alta)**Nome do teste** (caixa baixa, negrito) número do método (entre parênteses e negrito). Descrição do ensaio (caixa baixa).**DOSEAMENTO** (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

TERMOESTABILIDADE (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

ROTULAGEM (título na margem esquerda, caixa alta)

Descrição.

FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

Factor VIII Coagulationis Sanguinis Humanus Cryodesiccatus

O Fator VIII da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é uma fração proteica do plasma que contém uma glicoproteína chamada Fator VIII da coagulação e, em função do método de purificação, quantidades variáveis do Fator de Von Willebrand. É preparado a partir de uma mistura de plasma obtida de doadores saudáveis.

A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo do fabricante, não é inferior a 20 UI de Fator VIII:C por mililitro.

O método de preparação inclui duas ou mais etapas de inativação viral que demonstrem a eliminação ou inativação dos agentes infecciosos virais conhecidos. Se forem utilizadas substâncias para inativar os vírus durante a produção, o processo de purificação posterior deve demonstrar, mediante validação, que a concentração das substâncias inativadoras foi eliminada ou reduzida a níveis aceitáveis pelas normas e que tais eventuais resíduos não possam vir a trazer riscos aos pacientes.

A atividade específica não é inferior a 1 UI de Fator VIII:C por miligrama de proteínas totais, antes de eventual adição de um estabilizante proteico. O Fator VIII liofilizado é dissolvido em diluente especificado pelo fabricante. Podem ser adicionadas substâncias auxiliares, como por exemplo um estabilizante. Não são adicionados conservantes antimicrobianos. A solução é filtrada de modo a proporcionar retenção de bactérias, sendo então distribuída asépticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Essa é liofilizada e os recipientes são fechados sob vácuo ou sob gás inerte.

Validação aplicada aos produtos com indicação de possuírem uma atividade do tipo Fator de Von Willebrand. Nos produtos destinados ao tratamento da doença de Von Willebrand, tem sido demonstrado que o processo de fabricação dá origem a um produto com uma composição constante no que diz respeito ao Fator de Von Willebrand. Esta composição pode ser demonstrada de várias maneiras. Por exemplo, o número e os vários múltiplos do Fator de Von Willebrand pode ser determinado por eletroforese em gel de agarose (aproximadamente 1% de agarose) em presença de dodecilsulfato de sódio (DSS), com ou sem análise de Western Blot, utilizando uma mistura de plasma humano normal como referência. A visualização do perfil multimérico pode ser realizada por uma técnica imunoenzimática e a avaliação quantitativa por densitometria ou outros métodos apropriados.

Produtos que apresentam flocos ou partículas depois da reconstituição para uso. Se ínfimas partículas ou flocos permanecem após a preparação reconstituída, durante o estudo de validação deve ser demonstrado que a potência não é significativamente influenciada após a filtração da preparação.

IDENTIFICAÇÃO

Atende ao teste *Fator VIII, da coagulação sanguínea humana, liofilizado* descrito em *Doseamento*.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Pó ou sólido friável branco ou ligeiramente amarelo e higroscópico.

pH (5.2.19). 6,5 a 7,5.

Osmolalidade (5.2.28). No mínimo 240 mosmol/kg.

Solubilidade. Ao conteúdo de um frasco contendo a amostra, adicionar um volume do diluente indicado no rótulo à temperatura recomendada e agitar suavemente por, no máximo, 10 minutos. A amostra dissolve-se completamente formando uma preparação límpida ou ligeiramente opalescente e incolor ou ligeiramente amarelada. Quando o frasco do produto apresentar ínfimas partículas ou flocos após a reconstituição, deve-se reconstituir e filtrar a preparação, como descrito no rótulo. A preparação filtrada é clara ou ligeiramente opalescente.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Água. Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo, 2,0%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar, em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a, no mínimo, 30 UI do Fator VIII:C.

DOSEAMENTO

Antígenos de superfície da Hepatite B

Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*. Examinar a amostra reconstituída. Não se detecta o antígeno de superfície da Hepatite B.

Fator de Von Willebrand Humano

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator de Von Willebrand Humano (5.5.1.2)*.

B. Determinar a atividade do cofator da ristocetina. Preparar diluições apropriadas da amostra reconstituída e da preparação de referência, utilizando como diluente solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e albumina humana a 5% (p/v). Adicionar, a cada preparação, uma quantidade apropriada de uma mistura contendo plaquetas humanas estabilizadas e ristocetina A. Misturar numa lâmina de vidro com movimentos circulares suaves durante 1 minuto. Deixar em repouso durante 1 minuto e efetuar a leitura do resultado em fundo escuro e iluminação lateral. A última diluição que apresentar uma aglutinação nitidamente visível indicará o título da amostra. Como testemunho negativo deve ser utilizado o diluente. A atividade determinada é de, no mínimo, 60% e, no máximo, 140% da atividade aprovada para o produto.

Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VIII, da coagulação sanguínea humana, liofilizado (5.5.1.7)*. A atividade determinada não é inferior a 80% nem superior a 120% da atividade indicada. Cumpre o teste.

Hemaglutininas anti-A e anti-B

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir a amostra reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 3 UI/mL. Nas diluições a 1/64 não há sinais de aglutinação. Cumpre o teste.

Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Se necessário, diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter uma solução contendo cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrifuga de fundo redondo, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando-se que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando o resultado por 6,25. Esse método pode não ser aplicável a certos produtos, notadamente aos que não contêm estabilizante proteico como a albumina, sendo utilizado outro método validado para esse doseamento.

ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo indica-se: o número de unidades internacionais do Fator VIII:C e, nos casos apropriados, do Fator de Von Willebrand; a quantidade de proteínas em cada recipiente; o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada; o nome e o volume do líquido necessário para reconstituir a preparação; as condições de conservação; o prazo de validade; que a transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando se administram medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos (esse último pode ser indicado alternativamente no texto de bula).

IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

Immunoglobulinum Humanum Normale

Imunoglobulina humana normal é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo principalmente IgG. Outras proteínas também podem estar presentes. A imunoglobulina humana normal contendo anticorpos IgG pode ser administrada via intramuscular ou via subcutânea. A imunoglobulina humana normal é obtida do plasma humano, que cumpre os requisitos da monografia de *Plasma Humano para Fracionamento*. Não deve ser adicionado antibiótico na preparação.

O método de preparação deve incluir uma ou mais etapas que demonstrem remover ou inativar agentes infecciosos conhecidos. Se substâncias são usadas para inativação viral, deverá demonstrar que não há nenhum resíduo na preparação final que apresente efeitos adversos nos pacientes tratados com a imunoglobulina. É necessário demonstrar, por meio de testes adequados em animais e avaliação durante os ensaios clínicos, que o produto é bem tolerado quando administrado por via intramuscular, ou subcutânea. A imunoglobulina humana normal é preparada com *pool* de plasma de, no mínimo, 1000 doadores, por um método conhecido que proporciona um produto final estéril e com concentração de proteínas de 160 g/L, contendo anticorpos de, no mínimo, dois agentes (dos quais um viral e um bacteriano) disponíveis na Preparação de Referência, ou Padrão Internacional. A concentração de cada anticorpo deve ser, no mínimo, dez vezes maior que no pool de plasma inicial.

Se a imunoglobulina humana normal for preparada para a administração subcutânea, o método de produção deve ser adequado para um rendimento consistente do produto que cumpre com o teste de função F_c da imunoglobulina. A imunoglobulina humana normal é preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v); em solução de glicina 2,25% (p/v); ou, se a preparação é liofilizada, em solução de glicina 6% (p/v). Preparações multidoses devem conter um agente antimicrobiano. Preparações dose única não devem conter agentes antimicrobianos. No produto final a quantidade de agentes antimicrobianos ou estabilizadores usados não deve apresentar efeitos nocivos à saúde. A substância deve ser filtrada através de filtro de retenção das bactérias (filtração esterilizante). A preparação pode subsequentemente ser liofilizada e os frascos vedados sob vácuo, ou um gás inerte.

A estabilidade da preparação deve ser demonstrada, por meio de testes adequados, durante o desenvolvimento do estudo de estabilidade.

IDENTIFICAÇÃO

A. Realizar na amostra ensaios de precipitação com uma gama apropriada de soros específicos de diferentes espécies de animais domésticos. É recomendável que o ensaio seja realizado com soros específicos das proteínas plasmáticas de cada espécie de animal doméstico correntemente utilizado para a preparação de produtos de origem biológica. A imunoglobulina humana normal contém proteínas de origem humana e dá resultados negativos com os soros específicos das proteínas plasmáticas de outras espécies.

B. Realizar na amostra um ensaio de imunoeletroforese segundo técnica apropriada. Usando um antissoro humano normal, comparar o soro humano normal com a amostra diluída de modo a conter 10 g/L de proteínas. O componente principal da amostra corresponde ao componente IgG do soro humano normal, podendo existir outras proteínas plasmáticas em pequenas quantidades. Se a albumina humana foi adicionada como estabilizante, pode ser visto como um composto importante.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. A preparação líquida é clara ou amarelo pálido ou ligeiramente marrom durante a estocagem, podendo apresentar uma leve turbidez ou uma pequena quantidade de formação de partículas. A preparação liofilizada é um pó ou sólido de massa friável, branco ou ligeiramente amarelado. Para a preparação liofilizada, a reconstituição deve ser de acordo com a rotulagem, imediatamente antes da *Identificação* e outros testes, exceto para *Solubilidade e Água*.

pH (5.2.19). 5,0 a 7,2. Diluir a preparação a ser examinada em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) a uma concentração de proteínas de 1% (p/v).

Composição proteica. Proceder conforme descrito em *Eletroforese (5.2.22)*, utilizar a técnica *Eletroforese de zona*. Utilizar tiras adequadas de gel de acetato de celulose ou de agarose, como meio suporte, e tampão barbital pH 8,6 como solução eletrolítica. Se o acetato de celulose for o material suporte, utilizar o método descrito a seguir. Se for gel de agarose, e porque ele é normalmente parte do sistema automático, utilizar o manual de instrução do fabricante.

Solução da amostra: diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 50 g/L em proteínas.

Solução de referência: reconstituir um padrão de referência para eletroforese de imunoglobulina humana e diluir com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 5% (p/v) em proteínas.

Adequabilidade do sistema: no eletroforetograma obtido com a *Solução de referência*, em gel de acetato de celulose ou de agarose, a proporção de proteínas na banda principal está de acordo com os limites estabelecidos na bula que acompanha a preparação de referência.

Procedimento: aplicar na tira 2,5 μL da *Solução amostra* ou 0,25 μL por mililitro se for utilizada uma tira mais estreita. Para outras tiras, aplicar da mesma maneira o mesmo volume da *Solução de referência*. Aplicar um campo elétrico adequado de forma que a banda de albumina do soro humano, aplicada na tira controle, migre, no mínimo, 30 mm. Corar a tira com negro de amido 10B SR por 5 minutos. Descolorar com uma mistura de ácido acético glacial e metanol (10:90) de forma que o fundo esteja livre de coloração. Desenvolver a transparência das tiras com uma mistura de ácido acético glacial e metanol (19:81). Medir a absorvância da banda em instrumentos de resposta linear e comprimento de onda 600 nm. Calcular o resultado como a média de três medidas de cada banda.

A mobilidade da proteína não é maior que 10% da banda proteica principal.

Distribuição do tamanho molecular. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 600 mm de comprimento e 7,5 mm de diâmetro interno ou de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica gel hidrofílica (de um grau adequado para fracionamento de proteínas globulares com massa molecular relativa entre 10 000 e 500 000); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: dissolver 4,873 g de fosfato de sódio dibásico di-hidratado, 1,741 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado, 11,688 g de cloreto de sódio e 50 mg de azida sódica em 1000 mL de água.

Solução amostra: diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até concentração apropriada ao sistema cromatográfico utilizado. A faixa de concentração de 4 g/L a 12 g/L e a injeção de 50 µg a 600 µg de proteínas é normalmente adequada.

Solução padrão: diluir o padrão de imunoglobulina humana com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração em proteínas igual à da *Solução amostra*.

No cromatograma obtido com a *Solução padrão*, o pico principal corresponde ao monômero de IgG e há um pico correspondente ao dímero com retenção relativa do pico principal de 0,85. Identificar os picos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* por comparação com o cromatograma da *Solução padrão*; nenhum pico com o tempo de retenção menor que o do dímero corresponde aos polímeros e agregados. A preparação a ser examinada cumpre com o teste se no cromatograma obtido com a *Solução amostra* atender os seguintes itens:

- o tempo de retenção relativa, em relação ao pico correspondente do cromatograma obtido com a *Solução padrão*, for de $1 \pm 0,02$ para o monômero e o dímero;

- *área sob o pico:* a soma das áreas sob os picos do monômero e dímero representa não menos que 85% da área total do cromatograma e a soma das áreas sob os picos dos polímeros e agregados representa não mais que 10% da área total do cromatograma. Essa exigência não se aplica às preparações a que se adicionou albumina como estabilizante; no caso de preparações estabilizadas com albumina, realiza-se um ensaio de distribuição do tamanho molecular durante a fabricação antes da adição do estabilizante.

Osmolalidade (5.2.28). Não é inferior a 240 mosmol/kg.

Solubilidade. Para a preparação liofilizada, adicionar o volume do diluente de acordo com o rótulo. A preparação dissolve completamente dentro de 20 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Água. Determinada por um método apropriado como o *Método semimicro (5.2.20.3)*, a *Perda por dessecação (5.2.9)* ou a *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. Não mais que 2%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a 1 mL de imunoglobulina.

DOSEAMENTO

Anticorpo anti-D

Se a imunoglobulina normal é para administração subcutânea, deve cumprir com a *Determinação da imunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)* na imunoglobulina normal para administração intravenosa.

Anticorpo para o antígeno de superfície da Hepatite B

Determinar por um *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado. Não é inferior a 0,5 UI/g de imunoglobulina.

Anticorpo para Vírus da Hepatite A

Se a intenção for usar para a profilaxia da Hepatite A, deve cumprir com os seguintes requerimentos adicionais. Determinar o conteúdo de anticorpos por comparação com a preparação de um padrão de referência calibrado em UI, usando um *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado, específico e sensível.

A Unidade Internacional é a quantidade de atividade do padrão internacional de imunoglobulina anti-hepatite A. O equivalente na Unidade do padrão internacional está declarado pela Organização Mundial de Saúde.

O padrão de referência da Imunoglobulina Humana contra a Hepatite A é calibrado em unidades internacionais em comparação com o padrão internacional. A potência declarada não é menor que 100 UI/mL. A potência estimada não é menor que a potência declarada. O intervalo de confiança ($P = 0,95$) da potência estimada não é menor que 80% e nem maior que 125%.

Hemaglutininas anti-A e anti-B

Realizar o teste se a imunoglobulina humana normal é para a preparação subcutânea. Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir a preparação a ser examinada na concentração de 30 g/L de imunoglobulina antes da preparação da serie de diluições a serem usadas no teste. A aglutinação é inferior à diluição de 1:64.

Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração de cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrífuga de fundo redondo, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor em proteínas não é inferior a 100 g/L e não é superior a 180 g/L. Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 100% da quantidade indicada no rótulo.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar a preparação líquida em recipiente de vidro incolor, ao abrigo da luz e à temperatura indicada no rótulo. Conservar a preparação liofilizada em recipiente de vidro incolor, à pressão reduzida ou sob gás inerte, ao abrigo da luz e a uma temperatura que não ultrapasse 25 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve declarar:

- para a preparação líquida, o volume da preparação e o conteúdo proteico devem ser expressos em g/L;
- para a preparação liofilizada, a quantidade de proteínas no frasco;
- a via de administração;

- para a preparação liofilizada, o nome ou composição e o volume do diluente para reconstituição a ser adicionado;
- quando aplicável, que a preparação é adequada para o uso na profilaxia da infecção da Hepatite A;
- quando aplicável, a atividade da imunoglobulina anti-Hepatite A em UI/mL;
- nas preparações multidose, o nome e a concentração do agente antimicrobiano.

SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO

Immunosera ad usum humanum

Os soros hiperimunes são preparações contendo imunoglobulinas purificadas, de origem animal, que neutralizam especificamente toxinas bacterianas, bactérias, vírus ou componentes tóxicos do veneno de uma ou mais espécies de animais peçonhentos. Um conservante adequado pode ser adicionado e o produto final é apresentado sob forma líquida ou liofilizada. O produto líquido é límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, não apresentando grumos ou partículas. O soro liofilizado consiste de pó branco ou ligeiramente amarelado que, uma vez reconstituído, apresenta as mesmas características das preparações líquidas.

As imunoglobulinas purificadas são obtidas por tratamento enzimático e precipitação fracionada, ou por outros procedimentos químicos ou físicos, de plasmas de animais sadios imunizados com os antígenos específicos. Durante o processo de imunização, os animais não devem ser tratados com penicilina ou estreptomicina.

Para assegurar a qualidade do produto nas diversas fases de processamento, devem ser realizados testes de esterilidade, pH, proteínas, atividade ou potência por métodos *in vitro* ou *in vivo*.

Antes do envase, amostras do produto são submetidas às determinações que seguem.

Cloreto de sódio. 0,70% (p/v) a 0,90% (p/v).

Fenol. No máximo 0,35% (p/v).

Nitrogênio e proteínas. No máximo 0,30% (p/v) de nitrogênio não protéico. No máximo 15% (p/v) de proteínas.

Potência. É determinada de acordo com os procedimentos indicados nas monografias respectivas.

Sólidos totais. No máximo 20%.

Sulfato de amônio. No máximo 0,20% (p/v).

A preparação é distribuída assepticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produto quando requerida deve assegurar concentração de água não superior a 3% do produto final.

IDENTIFICAÇÃO

A. Baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *Imunodifusão duplo radial (Ouchterlony)*. Preparar gel de ágar a 1% (p/v) e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar 4 mL de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com solução do antígeno específico e os periféricos com a amostra a testar, em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal equino para controle negativo. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

B. Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 6,0 a 7,0

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cloreto de sódio. Em erlenmeyer de 50 mL, adicionar 10 mL da amostra diluída a 10% (v/v) em água bidestilada. Adicionar, com agitação, três gotas de difenilcarbazona-azul de bromofenol SR e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,20 M SV, até que a solução fique amarelo-esverdeada. Efetuar ensaio em branco. Titular com nitrato de mercúrio(II) 0,01 M SV, até o ponto de viragem, em que uma coloração violeta indica o ponto final. Cada mL de nitrato de mercúrio (II) 0,01 M SV equivale a 0,585 ng de cloreto de sódio. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70% (p/v) e 0,90% (p/v).

Fenol. No máximo 0,35% (p/v).

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 ppm e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL de 4-aminoantipirina a 0,10% (p/v) e 5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer a curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. O produtor pode utilizar o resultado obtido no produto antes do envase.

B. Transferir 1 mL da amostra para um balão volumétrico e completar o volume para 200 mL com água destilada. Dessa solução, medir 5 mL e transferir para um balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 3 mL de tampão borato pH 9,0, 2,5 mL 4-aminoantipirina a 0,15% (p/v) e 0,5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Agitar e completar o volume com água destilada. Em paralelo, preparar o branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 0,6 µg a 3,9 µg de fenol por mililitro. Proceder às leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 495 nm, de 20 a 40 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

Nitrogênio protéico e proteínas. Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método Kjeldahl (5.3.3.2)*. No máximo, 0,3% (p/v) de nitrogênio não protéico e 15% (p/v) de proteínas. Para determinar a concentração de proteínas, multiplicar o resultado de nitrogênio protéico por 6,25. O produtor pode utilizar o resultado obtido no produto antes do envase.

Sólidos totais. Em pesa-filtro, previamente tarado, pesar exatamente 1 g da amostra em duplicata e colocar na capela de exaustão sobre placa de aquecimento, até a evaporação do líquido. Transferir o pesa-filtro com a amostra para estufa a 105 °C e deixar por 1 hora. Transferir a amostra dessecada para dessecador, deixar por 30 minutos e pesar. Repetir o procedimento de dessecação até peso constante. Calcular a porcentagem de sólidos totais segundo a expressão:

$$\% \text{ de sólidos totais} = B \times 100 C$$

em que

- B = diferença entre o pesa-filtro dessecado e o pesa-filtro vazio;
C = peso da amostra.

O produtor pode utilizar o resultado obtido no produto antes do envase. No máximo, 20%.

Sulfato de amônio. Diluir a amostra a 1% (v/v) com água bidestilada e transferir 10 mL da solução para tubo de Nessler. Transferir 1 mL de solução estoque de sulfato de amônio a 0,6% (p/v) para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água bidestilada. Diluir a solução em proporções 1:2, 1:3, 1:4 e transferir 10 mL de cada diluição para três tubos de Nessler. Adicionar 1 mL de reagente de Nessler a cada um dos tubos contendo a amostra e os padrões e comparar a cor. A intensidade da cor da amostra é igual ou menor que a da solução padrão diluída 1:3. O produtor pode utilizar o resultado obtido no produto antes do envase. No máximo, 0,2% (p/v).

Umidade residual. É determinada quando o produto é apresentado sob a forma liofilizada. Transferir 80 mg da amostra para um pesa-filtro previamente dessecado e tarado. Manter por três horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro com a amostra é resfriado por 20 minutos em dessecador com sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até a obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso, no mínimo, de três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (5.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo, 3%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Utilizar somente o método de filtração por membrana, que deve ter porosidade nominal não maior que 0,45 µm.

Pirogênios (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg e não reutilizar os animais utilizados no teste.

DOSEAMENTO

Para a determinação da potência, proceder conforme descrito na monografia específica. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante do soro, tendo como base evidências experimentais, aprovadas pela autoridade do controle nacional.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

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 cumprir normas de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos.

Durante os processos de produção das vacinas algumas substâncias, como estabilizantes, adjuvantes e conservantes, podem ser adicionadas. No produto final concentrações muito baixas de antibióticos são permitidas, com exceção de estreptomicina e de penicilina e seus derivados. Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro. Se albumina humana for usada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

VACINAS BACTERIANAS

As vacinas bacterianas são produzidas em meios líquidos ou sólidos, utilizando cepas adequadas e constituem bactérias inativadas, bactérias atenuadas (vivas) ou seus componentes antigênicos. Apresentam-se sob a forma de um líquido incolor ou com diferentes graus de opacidade ou liofilizadas.

Para preparação dessas vacinas, podem ser utilizadas tanto a totalidade dos microrganismos cultivados em meios de cultura adequados, quanto frações desses agentes microbianos. As vacinas inativadas devem ser preparadas por métodos físicos ou químicos, que não destruam sua capacidade antigênica, enquanto que vacinas de bactérias vivas são produzidas com cepas atenuadas, capazes de induzir imunidade diante de micro-organismo da mesma espécie ou espécie antigenicamente relacionada.

TOXOIDES BACTERIANOS

Os toxoides bacterianos são toxinas destoxificadas por tratamentos físico-químicos, que apesar de perderem sua capacidade tóxica, mantêm a atividade imunogênica. A produção se baseia no sistema de lote semente de cepas de micro-organismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxoides podem ser produzidos sob a forma líquida ou liofilizada e, em ambos os casos, podem ser purificados ou adsorvidos. Os adsorvidos se apresentam sob a forma de suspensão opalescente de coloração branca ou ligeiramente acastanhada e podem formar sedimento no fundo do recipiente de envase.

VACINAS VIRAIS

As vacinas virais consistem em suspensão de vírus atenuados, inativados ou frações deles, podendo apresentar-se sob a forma liofilizada ou suspensão. Concentrações muito baixas de antibióticos podem estar presentes, exceto estreptomicina, penicilina e seus derivados. O produto não pode

conter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro de origem animal. Se albumina humana for utilizada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de vírus utilizada deve satisfazer à imunogenicidade adequada, bem como ser segura ao ser humano. A replicação da cepa viral vacinal é obtida em sistema hospedeiro (animais, embriões de aves ou cultura de células) apropriado e as metodologias de produção estão indicadas nas monografias de cada produto.

No caso de utilização de cultura de células de mamíferos para replicação do vírus vacinal separar para controle, 5% ou 500 mL, o que for maior em volume. Ao final da produção da vacina, essas culturas de células não podem apresentar efeito citopatogênico (ECP). Além disso, alíquotas do meio de crescimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de 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 seis semanas e demonstrar estar livres de anticorpos para o vírus B (*herpes vírus*) e para o vírus da imunodeficiência.

Se são utilizadas células diploides humanas ou células de linhagem contínua, elas têm que ser procedentes de um banco de células certificado pela autoridade do controle nacional e demonstrar ausência de microrganismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorigênicas e são identificadas quanto à espécie de origem. O número de passagens das células diploides humanas não pode ultrapassar a dois terços de seu número máximo de passagem e seu cariótipo tem que ser normal. Quando a vacina é produzida em células de linhagem contínua, o “pool” de vírus deve ser purificado por um processo que comprove que no produto final o ADN residual é inferior a 100 pg por dose.

O soro e a tripsina empregados no preparo da cultura de célula devem ser isentos de microrganismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiiforme bovina.

VACINAS COMBINADAS

As vacinas combinadas constituem-se de mistura de dois ou mais antígenos diferentes e podem ser apresentadas sob a forma liofilizada ou de suspensão. Estes imunobiológicos podem possuir em sua formulação, microrganismos atenuados, microrganismos inativados, substâncias produzidas por eles e frações antigênicas. O processo de produção e controle da qualidade deve obedecer ao mencionado na monografia específica de cada produto presente nesta vacina.

IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito na monografia específica.

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Alumínio

A. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no visível (5.2.14)*.

Tampão acetato: dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 mL de água bidestilada e adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico a 25% (p/v). Completar o volume para 100 mL com água bidestilada.

Tampão carbonato: dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 mL de solução diluída de amônia (diluir 17,5 mL de hidróxido de amônio a 10% (p/v) com 32,5 mL de água bidestilada) e completar o volume para 100 mL com água bidestilada.

Transferir para balão de Kjeldahl, 1 mL da amostra e adicionar 2 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Tampão acetato*. Transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 2 mL de solução recém-preparada de ácido tioglicólico a 1% (v/v). Deixar em repouso por 2 minutos, adicionar 15 mL do reagente de aluminon e aquecer em banho-maria (100 °C) por 15 minutos. Resfriar, adicionar 10 mL de *Tampão carbonato* e completar o volume com água bidestilada. Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. As leituras da amostra e dos padrões são realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 530 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a concentração de alumínio (III) na amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear. O resultado deve ser expresso em mg de alumínio (III) por dose.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Transferir para balão de Kjeldahl, 2 mL da amostra e adicionar 4 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água bidestilada. Em paralelo, preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra e curva de calibração de alumínio com as concentrações de 20, 40, 60 e 80 ppm. Adicionar à amostra, às soluções para a curva de calibração e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final concentração de 2000 ppm de potássio. Determinar a concentração de alumínio(III) da amostra em espectrofotômetro de absorção atômica no comprimento de onda de 309,3 nm, abertura da fenda 0,2 nm, corrente da lâmpada para alumínio de 10 mA e chama de óxido nitroso/acetileno.

Fenol. Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL da solução de 4-aminoantipirina a 0,1% (p/v) e 5 mL de solução

aquosa de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias da amostra e dos padrões no comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação, utilizando o branco para zerar o aparelho. Utilizar a leitura dos padrões para construir a curva de calibração. Determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

Formaldeído residual. Adicionar, a 1 mL da amostra, lentamente e com agitação, 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (v/v). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2000 g por 10 minutos e transferir o sobrenadante para tubo de ensaio. Em paralelo, preparar curva de calibração de formaldeído com as concentrações de 2,5, 5, 7,5, 10 mL/mL, sendo o volume de 4 mL/tubo. Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. Adicionar 4 mL de reagente de Hantzsch a cada um dos seis tubos de ensaio preparados anteriormente, deixar em banho-maria a 58 °C por cinco minutos e resfriar. Realizar, imediatamente, as leituras de absorvâncias da amostra e dos padrões, no comprimento de onda de 412 nm, utilizando o branco para zerar o aparelho. As leituras dos padrões são utilizadas para construção da curva de calibração. A concentração de formaldeído residual na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

Nitrogênio protéico (5.3.3.2). Cumpre o teste.

Timerosal

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Após rigorosa homogeneização da amostra, transferir 1 mL em duplicata para béqueres e adicionar 3 mL de água purificada (diluição 1:4), em seguida tomar 1 mL desta solução e transferir para um tubo de digestão. Adicionar 1 mL de água purificada e 2 mL de uma mistura de igual volume de ácido sulfúrico padrão analítico e ácido nítrico padrão analítico. Levar a mistura à ebulição por 10 minutos. Resfriar. Adicionar 10 mL de água purificada e 2 mL de cloridrato de hidroxilamina a 50% (p/v). Levar novamente à ebulição por 1 minuto, resfriar e transferir o líquido para funil de separação filtrando através de algodão. Lavar o tubo com 70 mL de água purificada e transferir da mesma maneira para o funil de separação. Adicionar 10 mL da solução de ditizona (1:7), agitar vigorosamente por 1 minuto. Deixar em repouso por 1 minuto, filtrar em algodão e recolher a fase orgânica (clorofórmica) em erlenmeyer. Proceder imediatamente a leitura do filtrado em espectrofotômetro a 490 nm. Preparo dos padrões e curva de calibração: Preparar uma solução estoque de timerosal (1200 µg/mL em timerosal ou 600 µg/mL em Mercúrio). A partir desta solução, preparar as soluções padrão em balões volumétricos de 100 mL. Estabelecer a curva de calibração com concentrações de 6 µg Hg/mL a 24 µg Hg/mL. Após o preparo das soluções padrão, proceder como descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando-se 2 mL de água purificada no lugar da amostra. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva de calibração e determinar a concentração de timerosal na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Transferir, quantitativamente, 1 mL da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico e completar o volume com água bidestilada. Preparar branco com água bidestilada. A partir de solução estoque de 1000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação contendo solução de permanganato de potássio. Determinar a absorvância a 253,6 nm em espectrofotômetro de absorção atômica com fonte de energia com lâmpada (6 mA) de 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 (5.2.20.1)*, também, pode ser utilizado.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Endotoxinas bacterianas. Proceder conforme descrito na monografia específica.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste

Pirrogênios. Proceder conforme descrito na monografia específica.

Toxicidade inespecífica. Proceder conforme descrito na monografia específica.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

TERMOESTABILIDADE

Proceder conforme descrito na monografia específica.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante da vacina, tendo como base evidências experimentais aprovadas pela autoridade do controle nacional.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

ANEXO A – Nomes, símbolos, números atômicos e massas atômicas relativas

Na **Tabela A.1** estão relacionados os nomes dos elementos químicos, os símbolos, os números atômicos e as massas atômicas, respectivamente. Esses dados são os recomendados pela *International Union of Pure and Applied Chemistry*, de 1978. As massas atômicas baseiam-se na massa atômica do $^{12}\text{C} = 12$.

Tabela A.1 – Nomes, símbolos, números atômicos e massas atômicas relativas dos elementos químicos.

Nome	Símbolo	Número atômico	Massa atômica relativa
Actínio	Ac	89	227,0728
Alumínio	Al	13	26,98154
Americio	Am	95	(243)
Antimônio	Sb	51	121,75
Argônio	Ar	18	39,948
Arsênio	As	33	74,9216
Astatínio	At	85	(210)
Bário	Ba	56	137,33
Berílio	Be	4	9,01218
Berquílio	Bk	97	(247)
Bismuto	Bi	83	208,9804
Boro	B	5	10,81
Bromo	BR	35	79,904
Cádmio	Cd	48	112,41
Cálcio	Ca	20	40,08
Califórnio	Cf	98	(251)
Carbono	C	6	12,011
Cério	CE	58	140,12
Césio	Cs	55	132,9054
Chumbo	PB	82	207,2
Cloro	Cl	17	35,453
Cobalto	Co	27	58,9332
Cobre	Cu	29	63,546
Criptônio	Kr	36	83,80
Cromo	Cr	24	51,996
Cúrio	Cm	96	(247)
Disprósio	Dv	66	162,50
Einstéinio	Es	99	(254)
Enxofre	S	16	32,06
Erbio	Er	68	167,26
Escândio	SC	21	44,9559
Estanho	Sn	50	118,69
Estrôncio	Sr	38	87,62
Európio	Eu	63	151,96
Férmio	FM	100	(257)
Ferro	Fe	26	55,847
Flúor	F	9	18,998403
Fósforo	P	15	30,97376
Frâncio	Fr	87	(223)
Gadolínio	Gd	64	157,25
Gálio	Ga	31	69,72
Germânio	Ge	32	72,59
Háfnio	Hf	72	178,49

Tabela A.1 – (Continuação)

Nome	Símbolo	Número atômico	Massa atômica relativa
Hélio	He	2	4,00260
Hidrogênio	H	1	1,0079
Hólmio	Ho	67	164,9304
Índio	In	49	114,82
Iodo	I	53	126,9045
Íridio	Ir	77	192,22
Itérbio	Yb	70	173,04
Ítrio	Y	39	88,9059
Lantânio	La	57	138,9055
Laurêncio	Lr	103	(260)
Lítio	Li	3	6,941
Lutécio	Lu	71	174,967
Magnésio	Mg	12	24,305
Manganês	Mn	25	54,9380
Mendelévio	Md	101	(258)
Mercúrio	Hg	80	200,59
Molibdênio	Mo	42	95,94
Neodímio	Nd	60	144,24
Neônio	Ne	10	20,179
Netúnio	Np	93	237,0482
Nióbio	Nb	41	92,9064
Níquel	Ni	28	58,70
Nitrogênio	N	7	14,0067
Nobélio	No	102	(259)
Ósmio	Os	76	190,2
Ouro	Au	79	196,9665
Oxigênio	O	8	15,9994
Paládio	Pd	46	106,4
Platina	Pt	78	198,09
Plutônio	Pu	94	(244)
Polônio	Po	84	(209)
Potássio	K	19	39,0983
Praseodímio	Pr	59	140,9077
Prata	Ag	47	108,868
Promécio	Pm	61	(145)
Protactínio	Pa	91	231,0359
Rádio	Ra	88	226,0254
Radônio	Rn	86	(222)
Rênio	Re	75	186,207
Ródio	Rh	45	102,9055
Rubídio	Rb	37	85,4678
Rutênio	Ru	44	101,07
Samário	Sm	62	150,4
Selênio	Se	34	78,96
Silício	Si	14	28,0855
Sódio	Na	11	22,98977
Tálio	Tl	81	204,37
Tantálio	Ta	73	180,9479
Tecnécio	Tc	43	(97)
Telúrio	Te	52	127,60
Térbio	Tb	65	158,9254
Titânio	Ti	22	47,90
Tório	Th	90	232,0381
Túlio	Tm	69	168,9342

Tabela A.1 – (Conclusão)

Nome	Símbolo	Número atômico	Massa atômica relativa
Tungstênio	W	74	183,85
Urânio	U	92	238,029
Vanádio	V	23	50,9415
Xenônio	Xe	54	131,30
Zinco	Zn	30	63,38
Zircônio	Zr	40	91,22

ANEXO B – Termos descritivos de solubilidade

Estão relacionados na **Tabela B.1** os termos descritivos de solubilidade em português e inglês. A expressão *partes, do solvente*, refere-se à dissolução de 1 g de um sólido no número de mililitros do solvente.

Tabela B.1 – Termos descritivos de solubilidade

<i>Termo descritivo em Português</i>	<i>Termo descritivo em Inglês</i>	<i>Solvente</i>
Muito solúvel	Very soluble	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	Freely soluble	De 1 a 10 partes
Solúvel	Soluble	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	Sparingly soluble	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	Slightly soluble	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	Very slightly soluble	De 1000 a 10 000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Practically insoluble or insoluble	Mais de 10 000 partes

ANEXO C – Orientação para a descrição de órgãos vegetais

Visando padronizar as descrições nas monografias, devem seguir as orientações, referentes a cada órgão vegetal.

FOLHA – LÂMINA

Descrição macroscópica: forma da lâmina, do ápice e da base; aspectos da margem; medidas de comprimento e largura; descrição da consistência; descrição da tipologia da nervação; descrição das características e/ ou estruturas importantes.

Descrição microscópica: classificação do órgão quanto à disposição dos estômatos e quanto ao tipo de simetria do mesofilo; características da cutícula em vista frontal; caracterização da epiderme voltada para a face adaxial em vista frontal; caracterização da epiderme voltada para a face abaxial em vista frontal; descrição das características em secção transversal tanto da região da nervura principal quanto da região do mesofilo; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

FOLHA – PECÍOLO

Descrição macroscópica: descrição da forma e do aspecto geral; medidas de comprimento e largura; descrição das características e/ou estruturas importantes.

Descrição microscópica: características da cutícula em vista frontal; caracterização da epiderme em vista frontal; descrição do aspecto geral em secção transversal; descrição de todos os tecidos em secção transversal; caracterização do sistema vascular, em secção transversal; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

CAULE

Descrição macroscópica: classificação da planta quanto ao seu hábito; classificação e descrição da forma e coloração caulinar; descrição do aspecto geral em vista lateral; descrição do aspecto geral em secção transversal, se relevante; medidas de comprimento e largura/diâmetro; descrição de aspectos da epiderme ou periderme em vista frontal e em secção transversal; descrição de características e/ou estruturas importantes; aspecto da fratura, se for o caso.

Descrição microscópica: características da cutícula em vista frontal, se presente; descrição da epiderme ou da periderme em vista frontal; descrição do aspecto geral em secção transversal; classificação do órgão quanto ao seu estágio de desenvolvimento; descrição das características e dos tecidos em secção transversal; caracterização da organização do sistema vascular em secção transversal; descrição do órgão em secção longitudinal, se relevante; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

RAIZ

Descrição macroscópica: descrição da tipologia, forma, aspecto e coloração; descrição do aspecto geral, em vista lateral e em secção transversal; descrição do aspecto geral em vista frontal, se relevante; medidas de comprimento e diâmetro ou outra medida pertinente; descrição de aspectos da epiderme ou periderme em vista frontal e em secção transversal; descrição de características e/ou estruturas importantes; aspecto da fratura, se for o caso.

Descrição microscópica: características da cutícula em vista frontal, se presente; descrição da epiderme ou da periderme em vista frontal; descrição do aspecto geral em secção transversal; classificação do órgão quanto ao seu estágio de desenvolvimento; descrição do órgão em secção transversal, abrangendo os três sistemas de tecidos; descrição do órgão em secção longitudinal, se relevante; descrição da organização, tipologia e características do sistema vascular em secção transversal; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

RIZOMA

Descrição macroscópica: descrição da tipologia, forma, aspecto e coloração; descrição do aspecto geral, em vista lateral e em secção transversal; descrição do aspecto geral em vista frontal, se relevante; medidas de comprimento e diâmetro ou outra medida relevante; descrição da epiderme ou periderme em vista frontal e em secção transversal; descrição de características e/ou estruturas importantes; aspecto da fratura, caso exista.

Descrição microscópica: características da cutícula em vista frontal, se presente; descrição da epiderme e/ou da periderme em vista frontal; descrição do aspecto geral em secção transversal; classificação do órgão quanto ao seu estágio de desenvolvimento; descrição do órgão em secção transversal, abrangendo os três sistemas de tecidos; descrição do órgão em secção longitudinal, se relevante; descrição da organização, tipologia e características do sistema vascular em secção transversal; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

CASCA

Descrição macroscópica: descrição da forma e coloração; descrição do aspecto geral, em vista frontal e em secção transversal; descrição do aspecto geral em vista lateral, se relevante; medidas de comprimento e espessura ou outras medidas relevantes; descrição do aspecto geral das superfícies externa e interna; descrição das características da epiderme ou periderme em vista frontal; descrição de características e/ou estruturas importantes; aspecto da fratura, caso exista.

Descrição microscópica: características da cutícula em vista frontal, se presente; descrição da epiderme ou da periderme em vista frontal; descrição das características em secção transversal do sistema dérmico e da região cortical; descrição do tecido floemático, se presente; descrição das características dos tecidos que compõem a droga, em secção longitudinal, se relevante; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

FRUTO

Descrição macroscópica: classificação se simples ou múltiplo; classificação quanto à tipologia; descrição do aspecto geral em vista lateral e em secção transversal; descrição do aspecto geral em vista frontal, se relevante; descrição da coloração; medidas de comprimento e largura/diâmetro ou outra medida relevante; descrição das características e/ou estruturas importantes; descrição da semente e tipologia da placentação.

Descrição microscópica: aspectos da epiderme do epicarpo em vista frontal; descrição do aspecto do fruto em secção transversal; descrição das características dos tecidos em secção transversal; descrição das características dos tecidos em secção longitudinal, se relevante; descrição de

estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga; descrição da semente.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

SEMENTE

Descrição macroscópica: descrição do aspecto geral em vista lateral e em secção transversal; descrição do aspecto geral em vista frontal, se relevante; descrição e número de cotilédones, se relevante; descrição da coloração; medidas de comprimento e largura/diâmetro ou outra medida relevante; descrição das características e/ou estruturas importantes; aspecto da fratura, caso exista.

Descrição microscópica: aspectos do tegumento em vista frontal; descrição do aspecto da semente em secção transversal; descrição das características dos tecidos em secção transversal; descrição das características dos tecidos em secção longitudinal, se relevante; descrição de estruturas e/ou células, e/ou tecidos diferenciados e/ou que denotem relevância para a caracterização da droga.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

FLOR

Descrição macroscópica: organização geral da flor; descrição do pedúnculo, perfis e/ou brácteas/bractéolas que acompanham a flor; descrição do receptáculo; descrição do cálice, corola, androceu e gineceu com todos os detalhes pertinentes. Medidas devem acompanhar as estruturas descritas.

Descrição microscópica: descrição dos perfis e/ou brácteas/bractéolas, se pertinente, em vista frontal e em secção transversal, utilizando os mesmos itens da descrição da folha; descrição do pedúnculo, utilizando os mesmos itens da descrição do caule; descrição do receptáculo, incluindo epiderme e anexos, em vista frontal; descrição do receptáculo, em secção transversal, com todos os tecidos que o compõem; descrição de cada verticilo, em vista frontal e em secção transversal, utilizando os mesmos itens da descrição da folha. Descrições de detalhes específicos e de estruturas diferenciadas deverão ser incluídas.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

SUMIDADE FLORIDA

Descrição macroscópica: organização da inflorescência, descrição da flor (ver item flor); descrição do eixo da sumidade, pedúnculo e pedicelos, utilizando os mesmos itens da descrição do caule; descrição das folhas que acompanham a sumidade florida, utilizando os mesmos itens da descrição da folha. Medidas devem acompanhar as estruturas descritas.

Descrição microscópica: descrição anatômica da flor (ver item flor); descrição anatômica do eixo da sumidade, pedúnculo e pedicelos, utilizando os mesmos itens da descrição anatômica de caule; descrição anatômica das folhas que acompanham a sumidade florida, utilizando os mesmos itens da descrição da folha.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

INFLORESCÊNCIA

Descrição macroscópica: organização da inflorescência, descrição da flor (ver item flor). Medidas devem acompanhar as estruturas descritas.

Descrição microscópica: ver item flor; se pertinente descrever anatomicamente receptáculo, pedúnculo e pedicelos, utilizando os mesmos itens da descrição anatômica de caule.

Descrição microscópica do pó: coloração; características específicas da droga.

ANEXO D – Acrônimos para utilização nas legendas das ilustrações de monografias da Farmacopeia Brasileira

Aerênquima	Ae
agrupamento de células da bainha cristalífera	Acb
agrupamento de células pétreas	Acp
agrupamento vascular	Av
agrupamento xilemático	Ax
Albedo	Alb
Anel	AL
Anomalia	a
Antera	an
ápice foliar acuminado	afc
ápice foliar arredondado	afr
ápice foliar assimétrico	AFA
ápice foliar mucronado	Afm
ápice foliar retuso	Aft
Arilo	Ar
bainha cristalífera	Bcr
bainha foliar	Bf
bainha kranz	Bk
bainha mestomática	BM
bainha perivascular	BP
bainha vascular	Bv
bainha vascular com cloroplastídeos	BC
base da folha	B
base do tricoma	Bt
base do tricoma glandular	Btg
base foliar assimétrica	Bfa
bordo, bordo revoluto	Bor
Bráctea	BR
camada amilífera	Cam
câmara subestomática	Csu
Câmbio	Ca
câmbio fascicular	Caf
câmbio interfascicular	Cai
câmbio interno	Cat
campo primário de pontoação	Cpp
canal esquizógeno	Cqz
canal secretor	Cns
Carpelo	Cap
Carpóforo	Car
Catafilo	Ctf
Caule	C
cavidade esquizógena	CE
cavidade esquizolisígena	Cel
cavidade secretora	Cs
célula buliforme	Cb
célula com compostos fenólicos	Cef
célula do raio parenquimático	Crp
célula epidérmica esclerificada	CEE
célula pétreas, células pétreas	Cp
célula secretora	Cse
célula suberosa, células suberosas	Ces
célula subsidiária	Csb
célula(s) contendo mucilagem	Cm
célula(s) do mesocarpo	Cme
célula(s) fundamental(is) da epiderme	Cfe
célula-guarda	Cg
células aloíferas	Cal
células condutoras do floema	Cfl

ANEXO D (continuação)

células da epiderme sobre a nervura	Cen
células da epiderme sobre a nervura	Cne
cepa caulinar	Ccl
Cicatriz	Ci
cicatriz anelar	cia
cicatriz da base de folhas	cbf
cicatriz de pêlo	cpe
cicatriz de raiz	cra
cicatriz de ramificação lateral	crl
cicatriz de tricoma	ct
cilindro central	cc
cilindro vascular	cv
Clorênquima	cl
Cloroplastídio	clo
Colênquima	co
Colpo	col
cordão de fibras	cf
corpo silicoso	si
Córtex	cx
córtex suberizado	cxs
costela, costelas	cst
crystal de hesperidina	ch
crystal de oxalato de cálcio	cox
crystal de sílica	csi
crystal do tipo drusa	cd
crystal, cristais	cr
Cromoplasto	cro
Cutícula	cu
dente marginal	dm
elemento de tubo crivado	et
elemento de tubo crivado colapsado	etc
elemento de vaso	ev
elemento de vaso com espessamento anelado	eo
elemento de vaso com espessamento escalariforme	ee
elemento de vaso com espessamento helicoidal	eh
elemento de vaso com espessamento helicoidal em dupl	ed
elemento de vaso com espessamento pontoado	epo
elemento de vaso com espessamento reticulado	ere
elemento traqueal, elementos traqueais	el
elementos traqueais com disposição anelar	ela
Embrião	em
Endocarpo	edc
Endoderme	end
Endosperma	en
Epicarpo	epi
Epiderme	ep
epiderme cotiledonar	epc
epiderme do receptáculo	er
epiderme do tegumento	ept
epiderme pluriestratificada	epl
epitélio secretor	eps
Escapo	esp
Esclereide	ec
Esclerênquima	esc
espaço intercelular	ei
espessamento da parede anticlinal	epa
estame	ea
Estigma	eg
Estilopódio	est
Estípula	e
Estômato	es
estria(s) de Caspary	ety
estria, estrias	etr

ANEXO D (continuação)

estrias epicuticulares	ese
face abaxial	ab
face adaxial	ad
feixe vascular	fv
feixe vascular anômalo	fva
feixe vascular do ovário	fvo
feixe vascular do receptáculo	fvr
Felema	fm
Felogênio	fe
fibra, fibras	fb
fibras do floema	ff
fibras do xilema	fx
Filete	fi
Flavedo	fla
Floema	f
floema primário	fp
floema secundário	fs
flor ligulada	fll
flor tubulosa	flt
Folíolo	fl
Fruto	fr
Gineceu	g
glândula secretora	gla
gota lipídica	gl
gotícula lipídica	gtl
grão de amido	ga
grão de amido composto	gac
grão de pólen	gp
Hilo	hi
Hipoderme	h
idioblasto com composto fenólico	icf
idioblasto cristalífero	ic
idioblasto lipídico	il
idioblasto secretor	is
lacuna medular	lm
lâmina foliar	lf
Lígula	l
lobo foliar	lb
Lóculo	lo
Lúmen	lu
Margem	mg
Medula	md
Mericarpo	mr
Mesocarpo	me
Mesofilo	m
Monocristal	mc
mucilagem	mu
nectário extrafloral	ne
nervura principal	np
nervura secundária	ns
Núcleo	nu
Ostíolo	os
Ovário	ov
Papus	pap
Parênquima	p
parênquima amilífero	pam
parênquima aquífero	pa
parênquima colenquimatoso	pco
parênquima cortical	pc
parênquima cortical com conteúdo castanho amarelado	Pcc
parênquima cortical com conteúdo difuso	pcd
parênquima cortical externo	pce
parênquima cortical interno	pci

ANEXO D (continuação)

parênquima cotiledonar	pct
parênquima de células justapostas	paj
parênquima de paredes espessas	ppe
parênquima de pequenas células	pq
parênquima de reserva	prs
parênquima do floema	pfl
parênquima do ovário	pov
parênquima do receptáculo	pre
parênquima do sistema vascular	pv
parênquima do xilema	px
parênquima esponjoso	pj
parênquima interno da testa	pit
parênquima medular	pm
parênquima paliçádico	pp
Pecíolo	pl
Peciólulo	pll
Pedicelo	ped
Pedúnculo	pd
Pêlo	pel
pêlo simples	ps
Pericarpo	pec
Periciclo	pr
Periderme	pe
Perisperma	per
Pétala	pt
pontoação, pontoações	pto
porção basal de célula do tricoma	pbt
porção de nervura	pn
poro	po
Primórdio	pri
Procâmbio	prc
proeminência apical	pro
proeminência formada pela região do tricoma estrelado	pte
Perfil	prf
protoplasto denso	prd
Rafe	rf
ráfide, ráfides	r
raio parenquimático	rp
raiz adventícia, raízes adventícias	rd
raiz lateral	rlt
raiz lateral	rzl
raiz principal	rpl
ramificação lateral	ral
Ramo	ra
Receptáculo	rc
região da nervura principal	rnp
região do mesofilo	rm
região intercostal	ri
restos de súber	rs
revestimento do lóculo	rl
rizoma lateral	ril
rizoma principal	rip
rudimento seminal	ru
saco polínico	sp
Semente	se
Sépala	sl
Súber	s
substância amorfa	sa
Teça	te
Tegumento	t
tricoma estrelado	tes
tricoma glandular	tg
tricoma glandular com cabeça bicelular	tgb

ANEXO D (conclusão)

tricoma glandular com cabeça octocelular	tgo
tricoma glandular com cabeça pluricelular, com corpo b	tbt
tricoma glandular com cabeça unicelular	tgu
tricoma papiloso	tp
tricoma silicoso	ts
tricoma tector do tipo dentiforme	ttd
tricoma tector pluricelular unisseriado	ttp
tricoma tector unicelular	tu
tricoma tector, tricomas tectores	tt
Xilema	x
xilema primário	xp
xilema secundário	xs