

## **MERCOSUL/XLIII SGT Nº 11/P.RES. Nº 10/14 Rev. 1**

### **FARMACOPEIA MERCOSUL: DETERMINAÇÃO DE ÁGUA**

**TENDO EM VISTA:** O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

#### **CONSIDERANDO:**

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

### **O GRUPO MERCADO COMUM**

#### **RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no marco do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, o método geral “Farmacopeia MERCOSUL: Determinação de água”, que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais

competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

**XLIII SGT Nº 11 – Brasília, 10/IV/15.**

## ANEXO

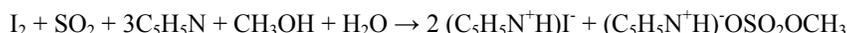
### DETERMINAÇÃO DE ÁGUA

Muitas substâncias se encontram na forma de hidrato ou contêm água adsorvida, por isso é relevante sua determinação por métodos específicos.

Em função da natureza da substância, na monografia individual será especificado algum dos métodos que estão descritos a seguir.

#### 1. MÉTODO VOLUMÉTRICO (MÉTODO DE KARL FISCHER)

A determinação volumétrica de água está baseada na reação quantitativa da água com uma solução anidra de dióxido de enxofre e iodo na presença de uma solução tamponante, que reage com os íons hidrogênio, segundo a seguinte reação:

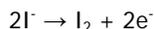


Na solução volumétrica original, conhecida como Reagente de Karl Fischer, o dióxido de enxofre e o iodo são dissolvidos geralmente em piridina e metanol, podendo ser utilizados outros solventes e/ou bases, em cujo caso é necessário verificar a estequiometria e a ausência de interferências. Para este propósito podem ser utilizados reagentes comerciais, considerando-se as recomendações do fabricante.

Existem dois métodos diferentes baseados na reação com o iodo: um é a titulação volumétrica e o outro é um método de titulação coulombimétrica.

No primeiro, o iodo é dissolvido no reagente e o conteúdo de água é determinado medindo a quantidade de iodo consumido como resultado da reação com a água. A amostra em ensaio pode ser titulada diretamente com o reagente ou a análise pode ser realizada através de um procedimento de titulação indireta. A estequiometria da reação não é exata e a reprodutibilidade da determinação depende de fatores tais como as concentrações relativas dos componentes do reagente, a natureza do solvente inerte utilizado para dissolver a amostra em ensaio e a técnica utilizada na determinação. Portanto, é necessário padronizar previamente a técnica a fim de se conseguir uma exatidão adequada. A precisão do método depende da eficácia da eliminação da umidade atmosférica do sistema.

Na titulação coulombimétrica, o iodo é produzido pela eletrólise de um reagente de Karl Fischer que contém o íon iodeto. O conteúdo de água numa amostra pode ser determinado medindo a quantidade de eletricidade necessária para a produção de iodo durante a titulação.



#### **a. Método volumétrico direto**

**Aparato** - Sabendo que o reagente de Karl Fischer é altamente higroscópico, o aparato deve garantir uma exclusão da umidade atmosférica. A determinação do ponto final deve ser adequada. No caso do doseamento direto de uma solução incolor, o ponto final pode ser observado visualmente com uma mudança de cor amarelo intenso para âmbar. O caso inverso se observa quando se realiza um doseamento por retorno (indireto) de uma amostra em ensaio. No entanto, de forma mais habitual o ponto final é determinado de forma eletrométrica utilizando-se um aparato com um circuito elétrico simples que gera um potencial aplicado de aproximadamente 200 mV entre um par de eletrodos de platina submersos na solução contendo a amostra que se vai dosar. No final do doseamento um ligeiro excesso do reagente aumenta o fluxo de corrente entre 50 e

150  $\mu\text{A}$  durante um período de 30 segundos a 30 minutos, dependendo da solução que se está dosando. Este período é menor para substâncias que se dissolvem no reagente. Em alguns tituladores volumétricos automáticos a mudança abrupta de corrente ou de potencial no ponto final faz com que uma válvula seja fechada por solenoide que controla a bureta que fornece a solução volumétrica. Os aparatos disponíveis comercialmente compreendem geralmente um sistema fechado que consta de uma ou duas buretas automáticas e um vaso de doseamento fechado hermeticamente, equipado com os eletrodos necessários e um agitador magnético. O ar no sistema é mantido seco com um dessecante adequado, por exemplo cloreto de cálcio anidro ou gel de sílica, e o frasco de titulação pode ser purgado através de uma corrente de nitrogênio seco ou de ar seco.

**Reagente** - O reagente de Karl Fisher pode ser preparado por qualquer dos métodos indicados a seguir. [NOTA: o clorofórmio e o metanol utilizados para a preparação do reagente devem ter um conteúdo de água inferior a 0,1 mg/ml. O metoxietanol e o éter monometílico de dietilenoglicol devem ter um conteúdo de água inferior a 0,3 mg/ml].

*Método a* - Adicionar 125 g de iodo a uma solução que contenha 670 ml de metanol e 170 ml de piridina, e resfriar. Colocar 100 ml de piridina em uma proveta graduada de 250 ml e, mantendo a piridina fria em banho de gelo, introduzir dióxido de enxofre seco até alcançar o volume de 200 ml. Adicionar lentamente esta solução à mistura de iodo resfriada, agitando até dissolver o iodo. Transferir a solução ao aparato e deixar a solução em repouso durante 24 horas antes de padronizar. Um ml desta solução recentemente preparada equivale a aproximadamente 5 mg de água. Proteger a solução da luz enquanto estiver sendo utilizada. Para determinar água em quantidades traços (menos de 1%), é preferível utilizar um reagente com um fator de equivalência de água não maior que 2,0, o qual irá gerar o consumo de um volume mais significativo da solução volumétrica.

*Método b* - Dissolver 63 g de iodo em 100 ml de piridina, com um conteúdo de água inferior a 1 mg por ml, resfriar a solução em banho de gelo e passar dióxido de enxofre seco através desta solução até que o aumento de peso seja de 32 g. Completar o volume até 500 ml com clorofórmio ou metanol e deixar em repouso pelo menos durante 24 horas antes de usar.

*Método c* - Dissolver 102 g de imidazol, com um conteúdo de água inferior a 0,1%, em 350 ml de metoxietanol ou éter monometílico de dietilenoglicol, resfriar a solução em banho de gelo e passar dióxido de enxofre seco através desta solução até que o aumento de peso seja de 64 g, mantendo a temperatura entre 25 e 30 °C. Dissolver 50 g de iodo nesta solução e deixar em repouso pelo menos durante 24 horas antes de usar.

*Método d* - Passar dióxido de enxofre através de 150 ml de metoxietanol até que o aumento de peso seja de 32 g. A esta solução, previamente resfriada em banho de gelo, adicionar 250 ml de metoxietanol ou clorofórmio que contenha 81 g de 2-metilaminopiridina, com um conteúdo de água inferior a 1 mg por ml. Dissolver 36 g de iodo nesta solução e deixar em repouso pelo menos durante 24 horas antes de usar.

O reagente de Karl Fischer preparado por qualquer destes métodos deve ser padronizado dentro de um período de 1 hora antes do seu uso ou diariamente se seu uso é contínuo, pois sua atividade para a determinação de água varia com o tempo. Armazenar o reagente refrigerado, protegido da luz e da umidade.

Pode-se utilizar uma solução estabilizada do reagente de Karl Fisher disponível comercialmente. Também podem ser utilizados reagentes disponíveis comercialmente que contenham solventes ou bases diferentes da piridina ou álcoois diferentes do metanol. Estes podem ser soluções individuais ou reagentes formados *in situ* combinando os componentes dos reagentes presentes em duas soluções diferentes. O reagente diluído necessário em algumas monografias deve ser diluído de

acordo com as instruções do fabricante. Como diluente pode ser utilizado metanol ou outro solvente adequado, como o éter monometílico de dietilenoglicol.

**Padronização** - Colocar uma quantidade suficiente de metanol ou de outro solvente adequado no frasco de titulação para cobrir os eletrodos e adicionar quantidade suficiente do *Reagente* até obter a cor característica do ponto final, ou  $100 \pm 50 \mu\text{A}$  de corrente contínua com um potencial aplicado de aproximadamente 200 mV.

Pode-se utilizar água purificada, tartarato de sódio diidratado, um padrão de referência farmacopeico, ou um padrão comercial com um certificado de análise rastreável até um padrão farmacopeico para padronizar o *Reagente*. O fator de equivalência do reagente, o volume de doseamento recomendado, o tamanho da bureta e a quantidade de padrão a ser pesado são fatores que devem ser considerados no momento de escolher o padrão e a quantidade que vai ser utilizado. Para água purificada ou padrões de água, adicionar rapidamente entre 2 e 250 mg de água, pesados com exatidão, e dosar até o ponto final. Calcular o fator de equivalência da água, F, em mg de água por ml de reagente, pela fórmula:

$$F = P/V$$

onde P é o peso, em mg, da água contida na alíquota do padrão utilizado; e V é o volume, em ml, do *Reagente* utilizado no doseamento. Para tartarato de sódio diidratado ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), adicionar rapidamente entre 20 e 125 mg pesados com exatidão, e dosar até o ponto final. O fator de equivalência de água, F, em mg de água por ml de reagente, é calculado pela fórmula:

$$F = (36,04/230,08) P/V$$

onde 36,04 é o dobro do peso molecular da água e 230,08 é o peso molecular do tartarato de sódio diidratado; P é o peso, em mg, do tartarato de sódio diidratado; e V é o volume, em ml, do *Reagente* consumido no doseamento. [NOTA: a solubilidade do tartarato de sódio diidratado em metanol é tal que pode ser necessário o uso de metanol adicional para doseamentos posteriores do padrão].

**Preparação da amostra** - A não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, utilizar uma quantidade pesada ou medida com exatidão da amostra em análise com um conteúdo de água estimado entre 2 e 250 mg. A quantidade de água depende do fator de equivalência de água do *Reagente* e do método de determinação do ponto final. Na maioria dos casos pode-se estimar a quantidade mínima da amostra ( $P_m$ ), em mg, através da fórmula:

$$P_m = FCV/Kf$$

onde F é o fator de equivalência de água do *Reagente*, em mg/ml; C é o volume utilizado, em percentagem da capacidade da bureta; V é o volume da bureta, em ml; e Kf é o limite ou conteúdo esperado de água na amostra, em percentagem. C está geralmente entre 30% e 100% para o doseamento manual, e entre 10% e 100% para o método instrumental de determinação do ponto final. [NOTA: é recomendado que o produto FCV seja maior ou igual a 200 para o cálculo, a fim de garantir que a quantidade mínima dosada seja maior ou igual a 2 mg].

Se a amostra em análise é um aerossol com propelente, conservá-la em congelador durante não menos que 2 horas, abrir o envase e analisar 10,0 ml da amostra bem misturada. Para dosar a amostra, determinar o ponto final a uma temperatura de 10 °C ou mais.

Se a amostra em análise são cápsulas, utilizar uma porção do conteúdo homogeneizado de não menos que 4 cápsulas. Se for necessário, triturar o conteúdo até pó fino.

Se a amostra em análise são comprimidos, utilizar o pó de não menos que 4 comprimidos triturados até pó fino em atmosfera com valores de temperatura e umidade relativa que não afetem os resultados.

Nos casos em que a monografia especifique que a amostra em análise é higroscópica, colocar uma porção do sólido pesada com exatidão em um copo de doseamento, procedendo imediatamente de forma a evitar a absorção de umidade atmosférica.

Se a amostra está constituída por uma quantidade definida de sólido como produto liofilizado ou pó dentro de um frasco, utilizar uma seringa seca para injetar um volume adequado de metanol ou outro solvente apropriado, medido com exatidão, em um recipiente tarado e agitar até dissolver a amostra. Com a mesma seringa, retirar a solução do recipiente, transferir para um frasco de titulação preparado segundo descrito em *Procedimento* e dosar imediatamente. Determinar o consumo de reagente empregado no doseamento do volume de solvente utilizado para o preparo da amostra e subtrair esse valor daquele obtido no doseamento da amostra em análise. Secar o recipiente e sua tampa a 100 °C durante 3 horas, deixar que esfriem em um dessecador e pesar. Determinar o peso da amostra analisada a partir da diferença em peso em relação ao peso inicial do recipiente.

Quando for apropriado, a água pode ser dessorvida ou liberada da amostra através de calor em um forno externo conectado ao copo, ao qual se transfere com ajuda de um gás inerte e seco como nitrogênio puro. Tomar cuidado e corrigir qualquer desvio devido ao gás transportador. Selecionar com cuidado as condições de aquecimento para evitar a formação de água como resultado da desidratação devido à decomposição dos componentes da amostra, o que pode invalidar o método.

**Procedimento** - A não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, transferir quantidade suficiente de metanol ao copo de doseamento, assegurando-se de que o volume seja suficiente para cobrir os eletrodos (aproximadamente 30 a 40 ml), e dosar com o reagente até o ponto final eletrométrico ou visual para consumir a umidade que possa estar presente. (Não considerar o volume consumido no cálculo). Adicionar rapidamente a amostra preparada como indicado em *Preparação da amostra*, misturar e titular com o Reagente até o ponto final eletrométrico ou visual. Calcular o conteúdo de água da amostra, em porcentagem, utilizando a fórmula:

$$\%_{\text{água}} = (VF \times 100)/m$$

onde V é o volume, em ml, do *Reagente* consumido na titulação; F é o fator de equivalência de água do *Reagente* e m é a massa da amostra, em mg.

#### **b. Método por retorno (indireto)**

**Princípio** – Neste doseamento adiciona-se um excesso de Reagente à amostra, se espera um tempo suficiente para que se complete a reação e titula-se o Reagente não consumido com uma solução padrão de água em um solvente como o metanol. O procedimento de doseamento por retorno é aplicado de forma geral e evita os problemas que podem surgir no doseamento direto de substâncias nas quais a água unida é liberada lentamente.

**Aparato, Reagente e Preparação da amostra** - Usar o Método volumétrico direto.

**Preparação e Padronização da Solução de Água** – Preparar uma Solução de Água diluindo 2 ml de água com metanol ou outro solvente adequado até 1000 ml. Padronizar esta solução titulando 25,0 ml com o *Reagente*, previamente padronizado como está descrito em *Padronização do Reagente*. Calcular o conteúdo de água ( $C_{\text{água}}$ ), em mg por ml, da Solução de Água, pela fórmula:

$$C_{\text{água}} = VF/25$$

onde V é o volume do Reagente consumido, em ml, e F é o fator de equivalência de água do *Reagente*, em mg/ml.

**Procedimento** – Transferir quantidade de metanol ou outro solvente adequado ao copo de doseamento, assegurando-se de que o volume seja suficiente para cobrir os eletrodos (aproximadamente 30 a 40 ml) e dosar com o *Reagente* até o ponto final eletrométrico ou visual. Adicionar rapidamente a amostra, misturar e adicionar um excesso, medido com exatidão, do *Reagente*. Esperar um tempo suficiente para que se complete a reação e dosar o *Reagente* não consumido com a *Solução Padrão de Água* até o ponto final eletrométrico ou visual. Calcular o conteúdo de água (%<sub>água</sub>) da amostra, em porcentagem, pela fórmula:

$$\%_{\text{água}} = F (X' - XR)100/m$$

onde F é o fator de equivalência de água do *Reagente*, em mg/ml; X' é o volume, em ml, do *Reagente* adicionado depois da introdução da amostra; X é o volume, em ml, da *Solução de Água* padronizada necessária para neutralizar o *Reagente* não consumido; R é o quociente, V/25 (ml de *Reagente* por ml de *Solução de Água*), determinado a partir da *Padronização da Solução de Água* para doseamentos volumétricos por retorno (indireto), e m é a massa da amostra, em mg.

Eliminado: e

### **c. Método coulombimétrico**

**Princípio** – Para a determinação coulombimétrica da água utiliza-se a reação de Karl Fischer. O iodo, no entanto, não é adicionado na forma de uma solução volumétrica, mas é obtido por oxidação anódica em uma solução que contem iodeto. A célula de reação consta normalmente de um amplo compartimento anódico e de um pequeno compartimento catódico, separados entre si por um diafragma. Também podem ser utilizados outros tipos adequados de células de reação (por exemplo, sem diafragma). Cada compartimento tem um eletrodo de platina que conduz a corrente através da célula. O iodo, que é produzido no eletrodo anódico, reage imediatamente com a água que está presente no compartimento. Quando toda a água for consumida, é produzido um excesso de iodo que normalmente é detectado eletrometricamente, o que indica o ponto final. A umidade é eliminada do sistema através da pré-eletrólise. Não é necessário trocar a solução do copo depois de cada determinação. Um requisito deste método é que cada componente da amostra seja compatível com os demais componentes e que não sejam produzidas reações secundárias. Normalmente as amostras são transferidas ao copo na forma de solução mediante a injeção através de um septo. Os gases podem ser introduzidos na célula utilizando um tubo de entrada de gás adequado. A precisão do método depende fundamentalmente do grau de eliminação da umidade atmosférica no sistema; portanto, a introdução de sólidos na célula pode exigir precauções tais como trabalhar em uma atmosfera de gás inerte seco. O controle do sistema pode ser realizado medindo a derivada da linha de base, o que não exclui a necessidade de uma correção com um branco quando se utiliza veículo de introdução da amostra. Este método é especialmente adequado para substâncias químicas inertes como hidrocarbonetos, álcoois e éteres. Em comparação com o doseamento volumétrico de Karl Fischer, a coulombimétrica é um micrométodo.

Quando for apropriado, a água pode ser dessorvida ou liberada da amostra através de calor em um forno externo conectado ao copo, ao qual se transfere com ajuda de um gás inerte e seco como nitrogênio puro. Tomar cuidado e corrigir qualquer desvio devido ao gás transportador. Selecionar as condições de aquecimento para evitar a formação de água como resultado da desidratação devido à decomposição dos componentes da amostra, o que pode invalidar o método.

Eliminado: com cuidado

**Aparato** – Admite-se o emprego de qualquer equipamento disponível comercialmente que possua um sistema absolutamente hermético, equipado com os eletrodos necessários e um agitador magnético. O microprocessador do equipamento controla o procedimento analítico e mostra os resultados.

**Reagente** – As soluções eletrolíticas podem ser preparadas por algum dos métodos indicados a seguir, e também podem ser empregados reagentes comerciais. [NOTA: o clorofórmio e o metanol

empregados para a preparação do reagente devem ter um conteúdo em água inferior a 0,1 mg/ml. O metoxietanol e o éter monometílico de dietilenoglicol devem ter um conteúdo de água inferior a 0,3 mg/ml].

*Método a - SOLUÇÃO DO ANÓLITO:* Dissolver 102 g de imidazol em 900 ml de metanol, resfriar a solução em um banho de gelo e passar dióxido de enxofre seco através da solução mantida em temperatura inferior a 30 °C, até que o aumento de peso seja de 64 g. Dissolver com agitação 12 g de iodo, adicionar uma quantidade apropriada de água à solução até que a cor do líquido passe de marrom a amarelo, e diluir até 1 litro com metanol. *SOLUÇÃO DO CATÓLITO:* Dissolver 24 g de cloridrato de dietanolamina em 100 ml de metanol.

*Método b – SOLUÇÃO DO ANÓLITO:* Dissolver 40 g de 1,3-di(4-piridil)propano e 30 g de dietanolamina em aproximadamente 200 ml de metanol e passar dióxido de enxofre seco através da solução até que o aumento de peso seja de 25 g. Adicionar 50 ml de carbonato de propileno e dissolver 6 g de iodo na solução. Adicionar metanol para completar o volume para 500 ml e adicionar uma quantidade apropriada de água até que a cor do líquido passe de marrom a amarelo. *SOLUÇÃO DO CATÓLITO:* Dissolver 30 g de cloridrato de colina em metanol e diluir para 100 ml com o mesmo solvente.

*Método c - SOLUÇÃO DO ANÓLITO:* Dissolver 100 g de dietanolamina em 900 ml de metanol ou em uma mistura de metanol e clorofórmio (3:1) e passar dióxido de enxofre através da solução até que o aumento de peso da solução seja de 64 g. Dissolver 20 g de iodo na solução e adicionar uma quantidade apropriada de água até que a cor do líquido passe de marrom a amarelo. *SOLUÇÃO DO CATÓLITO:* Dissolver 25 g de cloreto de lítio em 1 litro de uma mistura de metanol e nitrometano (4:1).

**Preparação da amostra** – Quando a amostra é um sólido solúvel, pode-se dissolver uma quantidade apropriada, pesada com exatidão, em metanol anidro ou outros solventes adequados. Quando a amostra é um sólido insolúvel, pode-se extrair uma quantidade apropriada, pesada com exatidão, usando um solvente anidro adequado e pode-se injetar na solução do anólito. Alternativamente, pode-se utilizar uma técnica de evaporação em que a água seja liberada e evapore por aquecimento da amostra num tubo em uma corrente de gás inerte seco. O gás passa logo para o interior da célula.

Quando a amostra vier a ser utilizada diretamente sem ser dissolvida em um solvente anidro adequado, pode-se introduzir uma quantidade apropriada, pesada com exatidão, diretamente no compartimento anódico.

Quando a amostra é um líquido miscível com metanol anidro ou outros solventes adequados, pode-se adicionar uma quantidade apropriada, pesada com exatidão, ao metanol anidro ou outros solventes adequados.

**Procedimento** – Utilizando um dispositivo seco, injetar ou adicionar diretamente no anólito uma quantidade, medida com exatidão, da amostra ou da preparação da amostra que contenha entre 0,5 e 5 mg de água, ou quantidade recomendada pelo fabricante do instrumento, misturar e realizar o doseamento coulombimétrico até o ponto final eletrométrico. Ler o conteúdo de água da preparação da amostra diretamente na tela do instrumento e calcular a porcentagem presente na substância. Realizar uma determinação com um branco, conforme seja necessário, e realizar as correções correspondentes.

## 2. MÉTODO AZEOTRÓPICO - DESTILAÇÃO COM TOLUENO

**Princípio** – Este método está baseado na destilação por arraste com vapor de tolueno, da água contida na amostra de um produto sob as condições estabelecidas.

**Aparato** – Utilizar um balão de vidro com fundo redondo de 500 ml, A, conectando mediante uma conexão, B, a um condensador de refluxo, C, utilizando juntas de vidro esmerilhado (ver Figura).

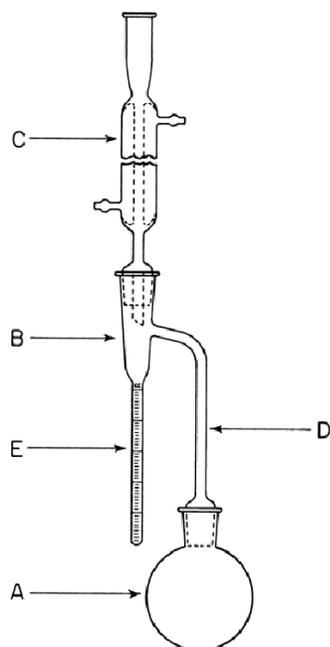


Figura - Aparato para a determinação de água por destilação azeotrópica

As dimensões críticas das peças do aparato são as seguintes. O tubo de conexão, D, tem um diâmetro interno de 9 a 11 mm. O coletor de destilado tem um comprimento de 235 a 240 mm. O condensador deve ser do tipo de tubo reto, com um comprimento aproximado de 400 mm e um diâmetro interno de não menos que 8 mm. O tubo receptor, E, tem capacidade de 5 ml e sua parte cilíndrica, com um comprimento de 146 a 156 mm, está graduada em subdivisões de 0,1 ml, de forma que o erro de leitura não seja maior que 0,05 ml para qualquer volume indicado. A fonte de calor é preferivelmente um aquecedor elétrico com controle termostático ou um banho de óleo. A parte superior do balão e o tubo de conexão podem estar isolados.

Limpar o tubo receptor e o condensador com uma solução de limpeza adequada, enxaguar exaustivamente com água e secar. Preparar o tolueno que será utilizado agitando-o com pequena quantidade de água, e destilar até separar o excesso de água.

**Procedimento** – Colocar em um balão seco uma quantidade da substância, pesada com exatidão para obter de 2 a 4 ml de água. Se a substância é do tipo semissólido, pesar sobre uma lâmina metálica ovalada com um tamanho que passe através do gargalo do frasco. Se existe a possibilidade de que ao introduzir a substância sejam produzidas projeções, adicionar quantidade de material poroso (por exemplo: areia lavada e seca, tubos capilares, porcelana). Colocar aproximadamente 200 ml de tolueno no balão, conectar o aparato e encher o tubo receptor, E, com tolueno vertido através da abertura superior do condensador. Aquecer o balão suavemente durante 15 minutos e, logo que o tolueno entre em ebulição, destilar a uma velocidade de aproximadamente duas gotas por segundo até que a maior parte da água tenha sido arrastada, depois aumentar a velocidade de destilação para aproximadamente quatro gotas por segundo. Quando aparentemente se tenha destilado toda a água, enxaguar o interior do tubo do condensador com tolueno. Continuar a destilação por mais cinco minutos; remover a fonte de calor

**Con formato:** Fuente: (Predeterminado) Arial, Sin Negrita, Fuente de escritura compleja: Arial, Portugués Brasil

e deixar que o tubo receptor esfrie até a temperatura ambiente e arrastar a água aderida às paredes. Após finalizada a separação da água e do tolueno, ler o volume de água e calcular a porcentagem desta que estava presente na substância.

### 3. MÉTODO GRAVIMÉTRICO

**Procedimento para Substâncias Químicas** – Proceder como está indicado na monografia individual preparando a substância química como está determinado em *Perda por Secagem*.

**Procedimento para Drogas Vegetais** – Proceder como está indicado em Métodos Gerais de Farmacognosia, como indicado na monografia individual.