

6.5 Perda por Dessecação

- 6.5.1 Dessecar a amostra a 105°C por três horas;
- 6.5.2 Proceder conforme o POP DIFIQ MG 003 – Determinação da Perda por Dessecação;
- 6.5.3 Máximo 5%.

6.6 Claridade e cor da solução

- 6.6.1 Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água;
- 6.6.2 A solução é límpida ou levemente opalescente e incolor a amarelo pálido ou vermelho pálido.

6.7 Valor de K

6.7.1 Preparo da amostra

- 6.7.1.1 Determinar a viscosidade da solução amostra, utilizando um viscosímetro de tubo capilar a 25°C ± 0,2°C;
- 6.7.1.2 Calcular o valor de K relativo da copovidona através da seguinte equação:

$$\text{Valor } K = \frac{\left[\sqrt{300 \times c \times \log z + (c + 1,5 \times c \times \log z)^2} + 1,5 \times c \times \log z - c \right]}{(0,15 \times c + 0,003 \times c^2) \times \left(\frac{100}{Ku} \right)}$$

Onde:

c : tomada de ensaio da amostra (base seca), em g;

z : viscosidade da solução amostra em relação à viscosidade da água;

Ku : valor de K nominal (rotulado).

6.8 Cinzas Sulfatadas

- 6.8.1 Proceder conforme POP DIFIQ MG 004;

6.8.2 No máximo 0,1%.

6.9 Limite de aldeído

6.9.1 Condições de análise

6.9.1.1 Comprimento de onda: 340 nm;

6.9.1.2 Cubeta: quartzo;

6.9.1.3 Caminho óptico: 10 mm.

6.9.2 Preparo das soluções

6.9.2.1 Solução A (tampão fosfato pH 9,0)

6.9.2.1.1 Transferir 8,7 g de fosfato de potássio monobásico para um balão volumétrico de 500 mL e dissolver em 400 mL de água;

6.9.2.1.2 Ajustar o pH para 9,0 com hidróxido de potássio 1 N, completar o volume com água e homogeneizar.

6.9.2.2 Solução B

6.9.2.2.1 Transferir uma quantidade de aldeído desidrogenase liofilizado equivalente a 70 unidades para um tubo de vidro;

6.9.2.2.2 Dissolver em 10 mL de água e homogeneizar.

NOTA: Esta solução é estável por 8 horas a 4°C.

6.9.2.3 Solução C

6.9.2.3.1 Transferir 40 mg de nicotinamida adenina dinucleotídeo para um vial de vidro;

6.9.2.3.2 Dissolver em 10,0 mL de solução A e homogeneizar.

Nota: esta solução é estável por 4 semanas a 4°C.

6.9.2.4 Solução branco: água

6.9.2.5 Solução padrão

- 6.9.2.5.1 Transferir 2 mL de água a 4°C para um recipiente adequado de vidro e pesar;
- 6.9.2.5.2 Adicionar 100 mg de acetaldeído recentemente destilado e pesar;
- 6.9.2.5.3 Transferir esta solução para um balão volumétrico de 100 mL, lavar o recipiente várias vezes com água a 4°C, transferindo as águas de lavagem para o balão volumétrico de 100 mL;
- 6.9.2.5.4 Completar o volume com água a 4°C e armazenar a 4°C por 20 horas;
- 6.9.2.5.5 Transferir 1 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL;
- 6.9.2.5.6 Diluir, completar o volume com solução A e homogeneizar. Diluir com água para 100 mL.

6.9.2.6 Solução amostra

- 6.9.2.6.1 Pesar, com exatidão, cerca de 1,0 g da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100 mL;
- 6.9.2.6.2 Dissolver, completar o volume com solução A e homogeneizar;
- 6.9.2.6.3 Tampar o balão, aquecer em banho-maria a 60°C por 1 hora e resfriar a temperatura ambiente.

6.9.3 Procedimento e resultado

- 6.9.3.1 Transferir, separadamente, 0,5 mL de cada solução padrão, amostra e branco para cubetas de 1 cm;
- 6.9.3.2 Adicionar em cada cubeta 2,5 mL de solução A e 0,2 mL de solução C;
- 6.9.3.3 Tampar as cubetas para retirar o oxigênio, homogeneizar por inversão e deixar em repouso por 2 a 3 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$;
- 6.9.3.4 Determinar as absorbâncias das soluções a 340 nm;
- 6.9.3.5 Adicionar 0,05 mL da solução B em cada cubeta, tampar, homogeneizar por inversão e deixar em repouso por 5 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$;
- 6.9.3.6 Determinar as absorbâncias das soluções, novamente, a 340 nm;

6.9.3.7 Calcular a porcentagem de aldeídos na amostra, expressa como acetaldeído, através da seguinte equação:

$$\text{Acetaldeído(\%)} = 10 \times \left(\frac{C}{Te} \right) \times \left[\frac{(A_{a2} - A_{a1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{p2} - A_{p1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \right]$$

Onde:

C : concentração de acetaldeído na solução padrão, em mg/mL;

Te : tomada de ensaio da amostra (base seca), em g;

a1 A, *p1 A*, *b1 A* : absorbâncias obtidas com a solução amostra, solução padrão e solução branco, respectivamente, antes da adição da solução B;

a2 A, *p2 A*, *b2 A* : absorbâncias obtidas com a solução amostra, solução padrão e solução branco, respectivamente, após a adição da solução B.

6.9.4 Critérios de aceitação

6.9.4.1 Máximo 5%.

6.10 Limite de hidrazina

6.10.1 Condições de análise

6.10.1.1 Suporte: placa de sílica-gel dimetilsilanizada de 0,25 mm;

6.10.1.2 Volume de aplicação: 10 µL;

6.10.1.3 Frente de corrida: ¾ do comprimento da placa;

6.10.1.4 Fase móvel: acetonitrila / água (17 : 3).

6.10.2 Preparo das soluções

6.10.2.1 Solução de salicilaldeído em metanol

6.10.2.1.1 Pesar, com exatidão, cerca de 500,0 mg de salicilaldeído para balão volumétrico de 10 mL;

6.10.2.1.2 Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar (cf = 50 mg/mL de salicilaldeído).

6.10.2.2 Solução padrão

6.10.2.2.1 Pesar, com exatidão, cerca de 90,0 mg de salicilaldazina para balão volumétrico de 100 mL;

6.10.2.2.2 Dissolver, completar o volume com tolueno e homogeneizar (solução P1);

6.10.2.2.3 Transferir 100 µL da solução (P1) para um outro balão volumétrico de 10 mL e adicionar 100,0 mg de salicilaldeído;

6.10.2.2.4 Completar o volume com tolueno e homogeneizar (cf = 0,009 mg/mL de salicilaldazina e 10 mg/mL de salicilaldeído).

6.10.2.3 Solução amostra

6.10.2.3.1 Transferir 2,5 g da amostra (base seca) para um tubo de centrifuga de 50 mL;

6.10.2.3.2 Adicionar 25 mL de água e homogeneizar para dissolver;

6.10.2.3.3 Adicionar 500 µL da solução de salicilaldeído em metanol;

6.10.2.3.4 Ajustar o pH para cerca de 2 com ácido sulfúrico 0,25 N, agitar e aquecer em banho-maria a 60°C por 15 minutos;

6.10.2.3.5 Aguardar resfriar, adicionar 2,0 mL de tolueno, tampar o tubo e agitar vigorosamente por 2 minutos e centrifugar;

6.10.2.3.6 Utilizar a camada límpida superior.

6.10.3 Procedimento e resultados

6.10.3.1 Aplicar na placa, separadamente, o volume indicado (10 µL) das soluções padrão e amostra;

6.10.3.2 Deixar desenvolver o cromatograma até que o solvente tenha se movido por cerca de $\frac{3}{4}$ do comprimento da placa;

6.10.3.3 Retirar a placa da cuba e deixá-la secar ao ar;

6.10.3.4 Localizar as manchas na placa e examiná-las imediatamente sob luz UV de 365 nm: a salicilaldazina aparece como uma mancha fluorescente de valor de Rf de cerca de 0,6-0,7 e a

fluorescência de qualquer mancha de salicilaldazina obtida com a solução amostra não é mais intensa que a produzida pela mancha obtida com a solução padrão.

6.10.4 Critério de aceitação

6.10.4.1 No máximo 1 ppm.

6.11 Limite de peróxidos

6.11.1 Condições de análise

6.11.1.1 Comprimento de onda: 405 nm;

6.11.1.2 Cubeta: quartzo;

6.11.1.3 Caminho óptico: 10 mm.

6.11.2 Preparo das Soluções

6.11.2.1 Solução de ácido clorídrico 10% (V/V)

6.11.2.1.1 Transferir cerca de 80 mL de água para um balão volumétrico de 100 mL;

6.11.2.1.2 Adicionar 10,0 mL de ácido clorídrico 35 % (p/p);

6.11.2.1.3 Resfriar até a temperatura ambiente;

6.11.2.1.4 Completar o volume com água e homogeneizar.

6.11.2.2 Solução de peróxido de hidrogênio 30% (p/V)

6.11.2.2.1 Transferir 94,0 mL de peróxido de hidrogênio concentrado (equivalente a 30,0 g) para um balão volumétrico de 100 mL;

6.11.2.2.2 Completar o volume com água e homogeneizar.

6.11.2.3 Solução tricloreto de titânio

6.11.2.3.1 Transferir 15,0 g de tricloreto de titânio para um béquer;

6.11.2.3.2 Adicionar 100 mL de solução de ácido clorídrico 10% para dissolver.

6.11.2.4 Solução de tricloreto de titânio – ácido sulfúrico SR

6.11.2.4.1 Transferir 20 mL da solução de tricloreto de titânio para um béquer;

6.11.2.4.2 Adicionar 13 mL de solução ácido sulfúrico e homogeneizar;

6.11.2.4.3 Adicionar volume de solução de peróxido de hidrogênio 30 % (p/V) suficiente para produzir efeito uma coloração amarela;

6.11.2.4.4 Aquecer até desprender vapores brancos;

6.11.2.4.5 Deixar resfriar e diluir com água;

6.11.2.4.6 Repetir os procedimentos descritos em (6.10.1.4.4) e (6.10.1.4.5) até obtenção em uma solução incolor;

6.11.2.4.7 Diluir com água para 100 mL.

6.11.2.5 Solução de ácido sulfúrico 13 % (V/V)

6.11.2.5.1 Transferir 13 mL de ácido sulfúrico concentrado 98 %(p/p) para balão volumétrico de 100 mL, contendo cerca de 80 mL de água;

6.11.2.5.2 Esperar esfriar, completar o volume com água e homogeneizar.

6.11.3 Solução de Copovidona

6.11.3.1 Transferir 2,0 g da amostra (base seca) para um balão volumétrico de 50 mL;

6.11.3.2 Dissolver, completar o volume com água e agitar (cf = 40 mg/mL de copovidona).

6.11.4 Solução amostra

6.11.4.1 Transferir 25 mL da solução de Copovidona para um béquer de 50 mL;

6.11.4.2 Adicionar 2 mL de solução tricloreto de titânio – ácido sulfúrico SR e homogeneizar;

6.11.4.3 Deixar em repouso por 30 minutos a temperatura ambiente.

Título COPOVIDONA	Status <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block; color: red; font-weight: bold;">CÓPIA CONTROLADA</div>
------------------------------------	---

6.11.5 Solução branco

6.11.5.1 Transferir 25 mL da solução de Copovodona para um béquer de 50 mL;

6.11.5.2 Adicionar 2 mL de solução ácido sulfúrico 13% e homogeneizar;

6.11.6 Procedimentos e resultados

6.11.6.1 Proceder conforme POP DIFIQ MG 052;

6.11.6.2 Ajustar as condições do espectrofotômetro;

6.11.6.3 Determinar a absorvância da solução amostra a 405 nm, utilizando a solução branca para zerar o equipamento: a absorvância é de no máximo 0,35 (Correspondendo a no máximo 0,04% de peróxido de hidrogênio).

6.12 Limite de monômeros

6.12.1 Condições de análise

6.12.1.1 Pré-coluna: C18 ODS (4,0 mm x 3 cm);

6.12.1.2 Coluna: RP18 ODS (4,6 mm x 25 cm - 5 µm);

6.12.1.3 Detector: UV a 205 nm e 235 nm;

6.12.1.4 Fluxo: 1,0 mL/min;

6.12.1.5 Volume de injeção: 10 µL;

6.12.1.6 Temperatura da coluna: 30°C;

6.12.1.7 Programa de eluição da fase móvel:

Tabela 1

Tempo (minutos)	Solução A (%)	Solução B (%)
0 → 2	100	0
2 → 26	100 → 80	0 → 20
26 → 27	80 → 0	20 → 100
27 → 36	0	100
36 → 38	0 → 100	100 → 0
38 → 45	100	0

6.12.2 Preparo das soluções

6.12.2.1 Solução A

6.12.2.1.1 Água / Acetonitrila / Metanol (90 : 5 : 5);

6.12.2.1.2 Homogeneizar, filtrar em membrana de 0,45 µm e degaseificar.

6.12.2.2 Solução B

6.12.2.2.1 Água / Acetonitrila / Metanol (50 : 45 : 5);

6.12.2.2.2 Homogeneizar, filtrar em membrana de 0,45 µm e degaseificar.

6.12.2.3 Solução padrão estoque

6.12.2.3.1 Pesar, com exatidão, cerca de 25,0 mg de 1-vinil-2-pirrolidona, 25,0 mg de acetato de vinila e 150,0 mg de 2-pirrolidona e transferir para balão volumétrico de 50 mL;

6.12.2.3.2 Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar (cf = 0,5 mg/mL de 1-vinil-2-pirrolidona, 0,5 mg/mL de acetato de vinila e 3,0 mg/mL de 2-pirrolidona).

6.12.2.4 Solução padrão

6.12.2.4.1 Transferir 1,0 mL da solução padrão estoque para balão volumétrico de 200 mL;

6.12.2.4.2 Diluir, completar o volume com solução A e homogeneizar (solução P1);

6.12.2.4.3 1,0 mL da solução (P1) / solução A q.s.p. 10 mL;

6.12.2.4.4 Homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 0,00025 mg/mL de 1-vinil-2-pirrolidona, 0,00025 mg/mL de acetato de vinila e 0,0015 mg/mL de 2-pirrolidona).

6.12.2.5 Solução amostra

6.12.2.5.1 Pesar, com exatidão, cerca de 250 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL;

6.12.2.5.2 Adicionar 1,0 mL de metanol e deixar em ultrassom para dissolver;

6.12.2.5.3 Diluir, completar o volume com água e homogeneizar;

6.12.2.5.4 Filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 25,0 mg/mL de copovidona).

6.12.3 Adequabilidade do sistema

6.12.3.1 A adequabilidade do sistema cromatográfico deverá atender os requisitos a seguir:

6.12.3.2 Solução padrão

6.12.3.2.1 Resolução entre os picos da 2-pirrolidona e do acetato de vinila: mínimo 2,0;

6.12.3.2.2 Resolução entre os picos do acetato de vinila e da 1-vinil-2-pirrolidona: mínimo 2,0.

NOTA: a ordem de eluição nas condições citadas é de 2-pirrolidona, 1-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinila;

6.12.3.2.3 Desvio padrão relativo da replicata de injeções: máximo 2,0% para cada analito.

6.12.4 Procedimento

NOTA:

- Após cada injeção da solução amostra, lavar a pré-coluna passando a fase móvel em direção contrária e com o mesmo fluxo utilizado no teste por 30 minutos.
- O composto 1-vinil-2-pirrolidona é detectado a 235 nm e os compostos 2-pirrolidona e acetato de vinila a 205 nm.

6.12.4.1 Condicionar a coluna deixando a fase móvel passar até a estabilização do sistema;

6.12.4.2 Injetar, separadamente, o volume indicado (10 µL) das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as respostas de todos os picos;

6.12.4.2.1 Calcular a porcentagem de cada composto presente na amostra, através das seguintes equações:

$$1 - \text{vinil} - 2 - \text{pirrolidona}(\%) = \frac{A_{am}}{A_P} \times \frac{C_P}{C_{am}} \times 100$$

Onde:

am A : área do pico da 1-vinil-2-pirrolidona obtido com a solução amostra;

PA : área do pico da 1-vinil-2-pirrolidona obtido com a solução padrão;

PC : concentração de 1-vinil-2-pirrolidona na solução padrão, em mg/mL;

am C : concentração de copovidona na solução amostra (base seca), em mg/mL.

$$\text{Acetato de vinila(\%)} = \frac{A_{am}}{A_P} \times \frac{C_P}{C_{am}} \times 100$$

Onde:

am A : área do pico do acetato de vinila obtido com a solução amostra;

PA : área do pico do acetato de vinila obtido com a solução padrão;

PC : concentração de acetato de vinila na solução padrão, em mg/mL;

am C : concentração de copovidona na solução amostra (base seca), em mg/mL.

$$2 - \text{pirrolidinona(\%)} = \frac{A_{am}}{A_P} \times \frac{C_P}{C_{am}} \times 100$$

Onde:

am A : área do pico da 2-pirrolidona obtido com a solução amostra;

PA : área do pico da 2-pirrolidona obtido com a solução padrão;

PC : concentração de 2-pirrolidona na solução padrão, em mg/mL;

am C : concentração de copovidona na solução amostra (base seca), em mg/mL.

6.12.5 Critério de aceitação:

6.12.5.1 1-vinil-2-pirrolidona: máximo 0,001%;

6.12.5.2 Acetato de vinila: máximo 0,001%;

6.12.5.3 2-pirrolidina: máximo 0,5%.

6.13 Teor

6.13.1 Teor de acetato de vinila copolimerizado

6.13.1.1 Procedimento

6.13.1.1.1 Determinar o índice de saponificação, conforme POP DIFIQ MG 118 e calcular a porcentagem de acetato de vinila copolimerizado na amostra, através da seguinte equação:

$$\text{Acetato de vinila copolimerizado(\%)} = 0,1 \times \frac{86,09}{56,11} \times S$$

Onde:

86,09 : peso molecular do acetato de vinila;

56,11: peso molecular do hidróxido de potássio;

S : índice de saponificação.

6.13.1.2 Critério de aceitação

6.13.1.2.1 Entre 35,3% e 41,4%, calculado em relação a base seca.

6.14 Teor de Nitrogênio

6.14.1 Preparo da solução verde bromocresol – vermelho de metila SI

6.14.1.1 Dissolver 150 mg de verde bromocresol e 100 mg de vermelho de metila em 180 mL de etanol;

6.14.1.2 Completar o volume para 200 mL com água e homogeneizar.

6.14.2 Procedimento

6.14.2.1 Transferir 0,1 g da amostra para um balão de Kjeldahl e adicionar 5,0 g de uma mistura de sulfato de potássio / sulfato cúprico / dióxido de titânio (33 : 1 : 1);

6.14.2.2 Aquecer para obter uma solução límpida, de coloração verde-amarelada e até que as paredes do balão estejam livre de material carbonozado;

6.14.2.3 Continuar o aquecimento por mais 45 minutos;

6.14.2.4 Adicionar cuidadosamente, 20 mL de água;

6.14.2.5 Utilizar verde de bromocresol – vermelho de metila SI ao invés de vermelho de metila – azul de metileno SI;

6.14.2.6 Titular o destilado com o ácido sulfúrico 0,05 N SV até que a cor da solução mude de verde para azul acinzentado e para vermelho-púrpura;