

6.2.1.1.4. Aquecer até desprender vapores brancos;

6.2.1.1.5. Deixar resfriar e diluir com água;

6.2.1.1.6. Repetir os procedimentos descritos em (6.1.1.4.4) e (6.1.1.4.5) até obtenção em uma solução incolor;

6.2.1.1.7. Diluir com água para 100 mL.

6.2.1.2 Solução amostra

6.2.1.2.1. Dissolver em 100 mL de água purificada em uma quantidade da amostra equivalente a 4,0 g da substância anidra (solução estoque);

6.2.1.2.2. Adicionar 2,0 mL Solução de tricloreto de titânio – ácido sulfúrico SR em 25 mL da solução estoque;

6.2.1.2.3. Deixar em repouso por 30 minutos;

6.2.1.2.4. A absorbância da solução amostra, medida a 405 nm, usando a mistura de 25 mL da solução estoque e 2,0 mL da solução de ácido sulfúrico 13% v/v como o branco, não é maior do que 0,35;

6.2.1.2.5. Critério de aceitação: No máximo 400 ppm, expressado em H₂O₂.

6.2.2. Metais pesados

6.2.2.1. Usar 2,0 g da amostra para realizar o teste. Preparar a solução de referência usando 2,0 mL da solução padrão de chumbo (10 ppm);

6.2.2.2. Proceder conforme teste D pela Farmacopéia Britânica, em POP DIFIQ MG 013;

6.2.2.3. Critério de aceitação: No máximo 10 ppm.

6.2.3. Limite de aldeídos

6.2.3.1. Condições de análise

6.2.3.1.1. Comprimento de onda: 340 nm;

6.2.3.1.2. Cubeta: quartzo;

6.2.3.1.3. Caminho óptico: 10 mm.

6.2.3.2. Preparo das soluções

6.2.3.2.1. Solução A (tampão fosfato pH 9,0)

6.2.3.2.1.1 Transferir 8,3 g de pirofosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 500 mL e dissolver em 400 mL de água;

6.2.3.2.1.2 Se necessário, ajustar o pH para 9,0 com ácido clorídrico 1 N, completar o volume com água e homogeneizar.

6.2.3.3. Solução B

6.2.3.3.1. Transferir uma quantidade de aldeído desidrogenase liofilizado equivalente a 70 unidades para um vial de vidro;

6.2.3.3.2. Dissolver em 10 mL de água e homogeneizar.

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

6.2.3.4. Solução C

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

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

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

6.2.3.5. Solução branco: água

6.2.3.6. Solução padrão

6.2.3.6.1. Transferir cerca de 2 mL de água para um frasco de pesagem e pesar;

6.2.3.6.2. Adicionar cerca de 100 mg (0,13 mL) de acetaldeído recentemente destilado e pesar;

6.2.3.6.3. Transferir esta solução para um balão volumétrico de 100 mL;

6.2.3.6.4. Lavar o frasco de pesagem com algumas porções de água e transferir cada lavagem para o balão volumétrico de 100 mL;

6.2.3.6.5. Diluir, completar o volume do balão com água, homogeneizar e armazenar a 4°C por 20 horas (solução P1);

6.2.3.6.6. 1,0 mL da solução (P1) / água q.s.p. 100 mL;

6.2.3.6.7. Homogeneizar (cf = 0,01 mg/mL de acetaldeído).

6.2.3.7. Solução amostra

6.2.3.7.1. Pesar, com exatidão, cerca de 2,0 g da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100 mL;

6.2.3.7.2. Dissolver, completar o volume com solução A e homogeneizar;

6.2.3.7.3. Tampar o balão, aquecer em banho-maria a 60°C por 1 hora e resfriar a temperatura ambiente (cf = 20 mg/mL de polivinilpirrolidona).

6.2.3.8. Procedimento e resultado

6.2.3.8.1. Transferir 0,5 mL das soluções padrão, amostra e branco (água) para diferentes cubetas;

6.2.3.8.2. Adicionar 2,5 mL da solução A e 0,2 mL de solução C em cada cubeta;

6.2.3.8.3. Tampar as cubetas para excluir o oxigênio e homogeneizar por inversão;

6.2.3.8.4. Deixar em repouso por 2 a 3 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$;

6.2.3.8.5. Determinar as absorvâncias das soluções utilizando branco como referência;

6.2.3.8.6. Adicionar 0,05 mL de solução B em cada cubeta;

6.2.3.8.7. Tampar as cubetas para excluir o oxigênio e homogeneizar por inversão;

6.2.3.8.8. Deixar em repouso por 5 minutos a $22 \pm 2^\circ\text{C}$;

6.2.3.8.9. Determinar as absorvâncias das soluções novamente, utilizando branco como referência;

6.2.3.8.10. Calcular a porcentagem de aldeídos na amostra, expressa como acetaldeído:

$$\text{Resultado (\%)} = 100 \times \left(\frac{C_p}{C_{am}} \right) \times \left\{ \frac{[(Abs_{am2} - Abs_{am1}) - (Abs_{B2} - Abs_{B1})]}{[(Abs_{P2} - Abs_{P1}) - (Abs_{B2} - Abs_{B1})]} \right\}$$

Onde:

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

C_{am} : concentração da solução amostra, em mg/ml;

Abs_{am2} : absorvância obtida com a solução amostra após adição da solução B;

Abs_{am1} : absorvância obtida com a solução amostra antes da adição da solução B;

Abs_{B2} : absorvância obtida com o branco após adição da solução B;

Abs_{B1} : absorvância obtida com o branco antes da adição da solução B;

Abs_{SP2}: absorvância obtida com a solução padrão após adição da solução B;

Abs_{PI}: absorvância obtida com a solução padrão antes da adição da solução B.

6.2.3.9. Critérios de aceitação

6.2.3.9.1. No máximo: 0,05%.

6.2.4. Limite de Hidrazina

6.2.4.1. Condições de análise

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

6.2.4.1.2. Volume de aplicação: 10 µL;

6.2.4.1.3. Frente de corrida: $\frac{3}{4}$ do comprimento da placa;

6.2.4.1.4. Fase móvel: metanol/ água (2:1).

6.2.4.2. Preparo das soluções

6.2.4.2.1. Solução de salicilaldeído 5%

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

6.2.4.2.3. Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar.

6.2.4.3. Solução padrão

6.2.4.3.1. Pesar, com exatidão, cerca de 18,76 mg de salicilaldazina e transferir para balão volumétrico de 100;

6.2.4.3.2. Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar (solução P1);

6.2.4.3.3. 5 mL /tolueno q.s.p. 100 mL;

6.2.4.3.4. Homogeneizar (cf = 9,38 µg/mL de salicilaldazina).

6.2.4.4. Solução amostra

- 6.2.4.4.1. Transferir 2,5 g da amostra para um tubo de centrifuga de 50 mL;
- 6.2.4.4.2. Adicionar 25 mL de água e homogeneizar para dissolver;
- 6.2.4.4.3. Adicionar 500 µL da solução de salicilaldeído 5%;
- 6.2.4.4.4. Agitar e aquecer em banho- Maria a 60°C por 15 minutos;
- 6.2.4.4.5. Aguardar resfriar, adicionar 2,0 mL de tolueno, tampar o tubo e agitar vigorosamente por 2 minutos e centrifugar;
- 6.2.4.4.6. Utilizar a camada superior e límpida de tolueno.

6.2.4.5. Procedimento

- 6.2.4.5.1. Aplicar na placa, separadamente, o volume indicado (10 µL) de cada uma das soluções padrão e amostra e deixar secar;
- 6.2.4.5.2. Deixar desenvolver o cromatograma até que o solvente tenha se movido por cerca de $\frac{3}{4}$ do comprimento da placa;
- 6.2.4.5.3. Retirar a placa da cuba e deixá-la secar ao ar;
- 6.2.4.5.4. Localizar as manchas examinando o cromatograma sob luz ultravioleta de comprimento de onda de 365 nm.

6.2.4.6. Critério de aceitação

- 6.2.4.6.1. A salicilaldazina aparece como uma mancha fluorescente de RF igual a 0,3. A fluorescência de qualquer mancha de salicilaldazina obtida com a solução amostra não é mais intensa que aquela produzida pela mancha obtida com a solução padrão (máximo 1 ppm de hidrazina).

6.2.5. Vinilpirrolidinona

6.2.5.1. Condições de análise

- 6.2.5.1.1. Pré-coluna: L1 (4,0 mm x 2,5 cm);
- 6.2.5.1.2. Coluna: L1 (4,0 mm x 25 cm – 5 µm);

6.2.5.1.3. Detector: UV a 235 nm;

6.2.5.1.4. Volume de injeção: 50 µL;

6.2.5.1.5. Temperatura da coluna: 40°C.

NOTA: Ajustar o fluxo para que o tempo de retenção da vinilpirrolidinona seja de cerca de 10 minutos.

NOTA: A análise pode ser realizada com uma pré-coluna L1 de proporções 4,0 x 30 mm ou 4,6 x 30 mm e com uma coluna L1 de proporções 4,6 mm x 25 cm – 5 µm.

6.2.5.2. Preparo das soluções

6.2.5.2.1. Fase móvel

6.2.5.2.1.1. Água / metanol (4:1);

6.2.5.2.1.2. Filtrar em membrana de 0,45 µm e degaseificar.

6.2.5.2.2. Solução de adequabilidade do sistema

6.2.5.2.2.1. Pesar 10 mg de vinilpirrolidinona e 500 mg de acetato de vinila e transferir para balão volumétrico de 100 mL;

6.2.5.2.2.2. Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar (solução Ad1);

6.2.5.2.2.3. 1,0 mL da solução (Ad1)/ fase móvel q.s.p. 100 mL;

6.2.5.2.2.4. Filtrar em membrana de 0,45 µm.

6.2.5.2.3. Solução padrão estoque

6.2.5.2.3.1. Pesar, com exatidão, cerca de 50,0 mg de vinilpirrolidinona e transferir para balão volumétrico de 100 mL;

6.2.5.2.3.2. Dissolver, completar o volume com metanol e homogeneizar (solução Pe1);

6.2.5.2.3.3. 1,0 mL da solução (Pe1) / metanol q.s.p. 100 mL;

6.2.5.2.3.4. Homogeneizar (cf = 0,005 mg/mL de vinilpirrolidinona).

6.2.5.2.4. Solução padrão

- 6.2.5.2.4.1. Transferir 5,0 mL da **solução padrão estoque** para balão volumétrico de 100 mL;
- 6.2.5.2.4.2. Diluir, completar o volume com fase móvel e homogeneizar;
- 6.2.5.2.4.3. Filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 0,00025 mg/mL de vinilpirrolidinona).

6.2.5.2.5. Solução amostra

- 6.2.5.2.5.1. Pesar, com exatidão, cerca de 250,0 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL;
- 6.2.5.2.5.2. Dissolver, completar o volume com fase móvel e homogeneizar;
- 6.2.5.2.5.3. Filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 25 mg/mL de polividona).

6.2.5.3. Adequabilidade do sistema

A adequabilidade do sistema cromatográfico deverá atender os critérios a seguir:

- 6.2.5.3.1. Solução de adequabilidade do sistema: Resolução entre os picos correspondentes à vinilpirrolidinona e ao acetato de vinila: mínimo 2,0;
- 6.2.5.3.2. Solução padrão: Desvio padrão relativo para a replicata de 6 injeções: máximo 2,0%.

6.2.5.4. Procedimento e resultado

- 6.2.5.4.1. Condicionar a coluna deixando a fase móvel passar até a estabilização do sistema;
- 6.2.5.4.2. Injetar, separadamente, o volume indicado (50 µL) das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos da vinilpirrolidinona;
NOTA: Após cada injeção da solução amostra, lavar o material polimérico de polividona da pré-coluna, passando fase móvel pela coluna no sentido inverso por 30 minutos com o mesmo fluxo.
- 6.2.5.4.3. Calcular a porcentagem de vinilpirrolidinona na amostra, através da seguinte equação:

$$\text{Vinilpirrolidona (\%)} = 100 \times \left(\frac{C_p}{C_{am}} \right) \times \left(\frac{A_{am}}{A_p} \right)$$

Onde:

$p C$: concentração de vinilpirrolidinona na solução padrão, em mg/mL;

am C : concentração de polividona na solução amostra, em mg/mL;

am A : área do pico da vinilpirrolidinona obtido com a solução amostra;

A : área do pico da vinilpirrolidinona obtido com a solução padrão.

6.2.5.5. Critério de aceitação

6.2.5.5.1. No máximo 0,001%.

6.2.6. 2-Pirrolidona

6.2.6.1. Condições de análise

6.2.6.1.1. Pré-coluna: L1 (4,0 mm x 2,5 cm);

6.2.6.1.2. Coluna: L1 (4,0 mm x 25 cm - 5 μ m);

6.2.6.1.3. Detector: UV a 205 nm;

6.2.6.1.4. Volume de injeção: 50 μ L;

6.2.6.1.5. Temperatura da coluna: 30°C.

NOTA: Ajustar o fluxo da fase móvel para que o tempo de retenção da 2-pirrolidinona seja de cerca de 11 minutos.

6.2.6.2. Preparo das soluções

6.2.6.2.1. Fase móvel

6.2.6.2.1.1. Água com pH ajustado para 2,4 com ácido fosfórico;

6.2.6.2.1.2. Filtrar em membrana de 0,45 μ m e degaseificar.

6.2.6.2.2. Solução padrão

6.2.6.2.2.1. Pesar, com exatidão, cerca de 30 mg de 2-pirrolidinona e transferir para balão volumétrico de 100 mL;

6.2.6.2.2.2. Dissolver, completar o volume com água e homogeneizar (solução P1);

6.2.6.2.2.3. 1,0 mL da solução (P1) / água q.s.p. 10 mL;

6.2.6.2.2.4. Filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 0,03 mg/mL de 2-pirrolidinona).

6.2.6.2.3. Solução amostra

6.2.6.2.3.1. Pesar, com exatidão, cerca de 50,0 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL;

6.2.6.2.3.2. Dissolver, completar o volume com água e homogeneizar;

6.2.6.2.3.3. Filtrar em membrana de 0,45 µm (cf = 5 mg/mL de polividona).

6.2.6.3. Adequabilidade do sistema

A adequabilidade do sistema cromatográfico deverá atender os critérios a seguir:

6.2.6.3.1. Solução padrão

6.2.6.3.1.1. Desvio padrão relativo para a replicata de 6 injeções: máximo 2,0%.

6.2.6.4. Procedimento

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

6.2.6.4.2. Injetar, separadamente, o volume indicado (50 µL) das soluções padrão e amostra;

6.2.6.4.3. Registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos da 2-pirrolidinona;

NOTA: Após cada injeção da solução amostra, lavar o material polimérico de polividona da pré coluna, passando fase móvel pela coluna no sentido inverso por 30 minutos com o mesmo fluxo;

6.2.6.4.4. Calcular a porcentagem de 2-pirrolidinona na amostra, através da seguinte equação:

$$2 - \text{Pirrolidinona (\%)} = 100 \times \left(\frac{C_p}{C_{am}} \right) \times \left(\frac{A_{am}}{A_p} \right)$$

Onde:

C_p : concentração de 2-pirrolidinona na solução padrão, em mg/mL;

C_{am} : concentração de polividona na solução amostra, calculado na base anidra, em mg/mL;

A_{am} : área do pico da 2-pirrolidinona obtido com a solução amostra;

A_p : área do pico da 2-pirrolidinona obtido com a solução padrão.

6.2.6.5. Critério de aceitação

6.2.6.5.1. No máximo 3,0 %.

6.2.7. Ácido fórmico

6.2.7.1. Condições de análise

6.2.7.1.1. Coluna: Aminex HPX-87C (250 x 4,0 mm);

6.2.7.1.2. Detector: UV a 210 nm;

6.2.7.1.3. Volume de injeção: 50 µL;

6.2.7.1.4. Temperatura da coluna: 30°C.

NOTA: ajustar o fluxo da fase móvel para que o tempo de retenção do ácido fórmico seja de cerca de 11 minutos.

6.2.7.2. Preparo das soluções

6.2.7.2.1. Fase móvel

6.2.7.2.1.1. Transferir 5 mL de ácido perclórico para balão volumétrico de 1000 mL;

6.2.7.2.1.2. Diluir, completar o volume com água e homogeneizar.

6.2.7.2.2. Solução padrão

6.2.7.2.2.1. Pesar, com exatidão, cerca de 1,2 g de ácido fórmico (cerca de 1,0 mL) e transferir para balão volumétrico de 1000 mL;

6.2.7.2.2.2. Diluir, completar o volume com água e homogeneizar (solução P1);

6.2.7.2.2.3. 1,0 mL da solução (P1)/ água q.s.p. 100 mL;

6.2.7.2.2.4. Homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 µm (cf ≈ 10 µg/mL de ácido fórmico).

6.2.7.2.3. Solução estoque da amostra

6.2.7.2.3.1. Pesar, com exatidão, cerca de 200,0 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL;

6.2.7.2.3.2. Dissolver, completar o volume com água e homogeneizar (cf = 20,0 mg/mL de polividona).

6.2.7.2.4. Solução amostra

6.2.7.2.4.1. Transferir a suspensão de resina de troca iônica ácida forte (utilizar a forma hidrogenada de resina de troca iônica) em água para uma coluna de cerca de 0,8 cm de diâmetro interior de forma a conseguir uma profundidade de cerca de 20 mm;

6.2.7.2.4.2. Manter a camada de resina imersa constantemente em água;

6.2.7.2.4.3. Adicionar 5 mL de água e ajustar a taxa de fluxo de modo que atinja 20 gotas/minuto;

6.2.7.2.4.4. Quando o nível da água estiver próximo do topo da camada de resina, adicionar 100 mL de **solução estoque da amostra** na coluna;

6.2.7.2.4.5. Após o gotejamento de 2 mL desta solução, recolher 1,5 mL da solução e utilizá-la como solução amostra.

6.2.7.3. Adequabilidade do sistema

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

6.2.7.3.1. Solução padrão.

6.2.7.3.1.1. Desvio padrão relativo do ácido fórmico para 6 injeções: máximo 2,0%.

6.2.7.4. Procedimento

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

6.2.7.4.2. Injetar, separadamente, o volume indicado (50 µL) das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos de ácido fórmico;

6.2.7.4.3. Calcular a porcentagem de ácido fórmico na amostra através da seguinte equação:

$$\text{Ácido fórmico (\%)} = 100 \times \left(\frac{C_p}{C_{am}} \right) \times \left(\frac{A_{am}}{A_p} \right)$$

Onde:

C_p : concentração de ácido fórmico na solução padrão, em mg/mL;

C : concentração de polividona na solução amostra, calculada na base anidra, em mg/mL;

A_{am} : área do pico do ácido fórmico obtido com a solução amostra;

A_p : área do pico do ácido fórmico obtido com a solução padrão.

6.2.7.5. Critério de aceitação:

6.2.7.5.1. No máximo 0,5%.

6.2.8. pH

6.2.8.1. Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 20 mL;

6.2.8.2. Dissolver, completar o volume com água e homogeneizar (cf = 50 mg/mL de polividona);

6.2.8.3. Critério de aceitação: Entre 3,0 e 5,0.

6.2.9. Água

6.2.9.1. Proceder conforme POP DIFIQ MG 082;

6.2.9.2. Critério de aceitação: No máximo 5%.

6.2.10. Cinzas Sulfatadas (Resíduo por incineração)

6.2.10.1. Proceder conforme POP DIFIQ MG 004;

6.2.10.2. No máximo 0,1%.

6.2.11. Valor de K

6.2.11.1. Preparo da amostra

6.2.11.1.1. Pesar, com exatidão, quantidade de amostra equivalente a cerca de 1,00 g da amostra na base anidra e transferir para balão volumétrico de 100 mL;

6.2.11.1.2. Dissolver em 50 mL de água e homogeneizar;

6.2.11.1.3. Completar o volume com água, homogeneizar e deixar em repouso por 1 hora.

6.2.11.2. Procedimento

6.2.11.2.1. Determinar a viscosidade da solução amostra utilizando um viscosímetro de tubo capilar a $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$;

6.2.11.2.2. Calcular o valor de K da polivinilpirrolidonadona através da seguinte equação:

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

Onde:

c : massa da amostra na base anidra em cada 100 mL da solução, em g;

h : viscosidade relativa da amostra (comparada com a viscosidade da água).

6.2.11.3. Critério de aceitação: Entre 90,0 % e 108,0 %.

6.3. Teor de nitrogênio

6.3.1. Utilizar 0,1 g da amostra;

6.3.2. Omitir o uso do peróxido de hidrogênio;

6.3.3. Utilizar 5 g de mistura de pós de sulfato de potássio, sulfato cúprico e dióxido de titânio (33 : 1 : 1) ao invés de sulfato de potássio e sulfato cúprico (10:1);

6.3.4. Aquecer até a obtenção de uma solução verde clara límpida;

6.3.5. Em seguida, aquecer por mais 45 minutos e proceder conforme POP DIFIQ MG119 a partir de “Cuidadosamente, adicionar 70 mL de água e esfriar”;