

6.3.2.1 Transferir 4,0 g da amostra para um balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 5,0 mL de ácido clorídrico 0,1 N e agitar. Diluir, completar o volume com água e homogeneizar;

6.3.2.2 Proceder conforme o POP DIFIQ MG 013 (Método I, pela USP);

6.3.2.3 Critério de aceitação: No máximo 5 ppm.

6.3.3 Limite de óxido de etileno livre e 1,4-dioxano

6.3.3.1 Condições de análise

6.3.3.1.1 Cromatógrafo: cromatógrafo a gás equipado com um amostrador de pressão de headspace automático;

6.3.3.1.2 Detector: MS;

6.3.3.1.3 Gás de arraste: hélio;

6.3.3.1.4 Fluxo: 2,9 mL/min;

6.3.3.1.5 Volume de injeção: 1 mL;

6.3.3.1.6 Temperatura do injetor: 85°C;

6.3.3.1.7 Temperatura do detector: 250°C;

6.3.3.1.8 Temperatura inicial: 70°C;

6.3.3.1.9 Rampa de aquecimento: 10°C/minuto;

6.3.3.1.10 Temperatura final: 250°C.

6.3.3.2 Preparo das soluções

6.3.3.2.1 Dispersão de polietilenoglicol 400

6.3.3.2.1.1 Transferir 3000 g de polietilenoglicol 400 para balão de fundo redondo de 5000 mL com 3 gargalos, equipado com um agitador, um tubo de dispersão de gás e uma saída de vácuo;

6.3.3.2.1.2 Reduzir a pressão no frasco para menos que 1 mm de mercúrio, a temperatura ambiente, aplicando vácuo lentamente, enquanto se observa excessiva formação de espuma devido aos gases aprisionados;

6.3.3.2.1.3 Após toda espuma tiver abaixado e sob agitação constante, pulverizar nitrogênio, aumentando a pressão para 10 mm de mercúrio;

6.3.3.2.1.4 Continuar o procedimento de dispersão por, no mínimo, 1 hora;

6.3.3.2.1.5 Verificar a completa dispersão pela injeção da dispersão de polietilenoglicol 400 em headspace;

6.3.3.2.1.6 Fechar a bomba de vácuo e retornar a pressão do frasco para a pressão atmosférica, enquanto mantém-se a pulverização do nitrogênio;

6.3.3.2.1.7 Remover o tubo de dispersão de gás, com o gás ainda fluindo, e então desligar o fluxo de gás;

6.3.3.2.1.8 Transferir a dispersão de polietilenoglicol 400 para um recipiente adequado preenchido com nitrogênio.

NOTA: o valor de 10 mm é uma norma de procedimento. Variações a partir deste valor afetam somente o tempo requerido para dispersar o polietilenoglicol 400.

6.3.3.2.2 Solução padrão

NOTA: óxido de etileno e 1,4-dioxano são tóxicos e inflamáveis. Preparar essas soluções em uma capela de exaustão bem ventilada.

6.3.3.2.2.1 Transferir 4,90 g da dispersão de polietilenoglicol 400 para um *vial* pressurizado de *headspace* de 22 mL tarado, que possa ser selado;

6.3.3.2.2.2 Adicionar, com auxílio de uma seringa, 48 µL de 1,4-dioxano, equivalente a 50 mg de 1,4-dioxano;

6.3.3.2.2.3 Selar e tampar o vial;

6.3.3.2.2.4 Resfriar o recipiente contendo o óxido de etileno na forma de gás para liquefazê-lo;

6.3.3.2.2.5 Transferir cerca de 5 mL do óxido de etileno líquido para um béquer de 100 mL resfriado em gelo úmido;

6.3.3.2.2.6 Utilizando uma seringa hermética para gás previamente resfriada em geladeira, transferir 57 µL do óxido de etileno líquido, equivalente a 50 mg de óxido de etileno, para o vial contendo a mistura e agitar;

6.3.3.2.2.7 Com auxílio de uma seringa, transferir cerca de 2 mL dessa solução para um béquer de 5 mL;

6.3.3.2.2.8 Transferir 1,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL;

6.3.3.2.2.9 Diluir e completar o volume com a dispersão de polietilenoglicol 400 e homogeneizar (solução P1);

6.3.3.2.2.10 Transferir 10,0 mL da solução (P1) para um balão volumétrico de 100 mL;

6.3.3.2.2.11 Diluir, completar o volume com a dispersão de polietilenoglicol 400 e homogeneizar (solução padrão);

6.3.3.2.2.12 Transferir 1,0 mL da solução padrão para um vial pressurizado de headspace de 22 mL, selado com uma membrana de silicone com ou sem uma válvula seladora de segurança de alumínio, dobrar a tampa fechando com um instrumento selador de tampa (cf = 10 µg/g de óxido de etileno e 10 µg/g de 1,4-dioxano).

6.3.3.2.3 Solução de adequabilidade do sistema

6.3.3.2.3.1 Transferir 4,90 g da dispersão de polietilenoglicol 400 para um *vial* pressurizado de *headspace* de 22 mL;

6.3.3.2.3.2 Adicionar 50 µL de acetaldeído ao vial;

6.3.3.2.3.3 Resfriar o recipiente contendo o óxido de etileno na forma de gás para liquefazê-lo;

6.3.3.2.3.4 Transferir cerca de 5 mL do óxido de etileno líquido para um béquer de 100 mL resfriado em gelo úmido;

6.3.3.2.3.5 Utilizando uma seringa hermética para gás previamente resfriada em geladeira, transferir 50,0 µL do óxido de etileno líquido para o vial contendo a mistura e agitar;

6.3.3.2.3.6 Selar o vial imediatamente e agitar;

6.3.3.2.3.7 Transferir 1,0 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL;

6.3.3.2.3.8 Diluir, completar o volume com a dispersão de polietilenoglicol 400 e homogeneizar (solução Ad1);

6.3.3.2.3.9 Transferir 10,0 mL da solução (Ad1) para um balão volumétrico de 100 mL;

6.3.3.2.3.10 Diluir, completar o volume com a dispersão de polietilenoglicol 400 e homogeneizar (solução de adequabilidade do sistema);

6.3.3.2.3.11 Transferir 1,0 mL desta solução para um *vial* pressurizado de *headspace* de 22 mL, selado com uma membrana de silicone com ou sem uma válvula seladora de segurança de alumínio, dobrar a tampa fechando com um instrumento selador de tampa.

6.3.3.2.4 Solução amostra

6.3.3.2.4.1 Transferir 1,0 g da amostra para um *vial* pressurizado de *headspace* de 22 mL, selado com uma membrana de silicone com ou sem uma válvula seladora de segurança de alumínio, dobrar a tampa fechando com um instrumento selador de tampa.

6.3.3.3 Adequabilidade do sistema

A adequabilidade do sistema cromatográfico deverá atender o critério a seguir:

- Solução de adequabilidade do sistema: Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,9 para o acetaldeído e 1,0 para o óxido de etileno.
- Resolução: mínimo 1,3 entre o pico do acetaldeído e o pico do óxido de etileno.

6.3.3.4 Procedimento

NOTA 1: os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para o óxido de etileno e 3,4 para o 1,4-dioxano;

NOTA 2: um aparato de *headspace* que transfere automaticamente a quantidade medida de *headspace* pode ser utilizado na análise.

6.3.3.4.1 Colocar os *vials* contendo as soluções padrão e amostra dentro do amostrador automático;

6.3.3.4.2 Aquecer os vials a 80°C por 30 minutos;

6.3.3.4.3 Injetar, separadamente, 1 mL de *headspace* de cada vial, utilizando uma seringa a gás de 2 mL, pré-aquecida a 90°C;

6.3.3.4.4 Registrar os cromatogramas e medir as respostas de todos os picos.

6.3.3.5 Critério de aceitação

6.3.3.5.1 As áreas dos picos do óxido de etileno e 1,4-dioxano no cromatograma da amostra não são maiores que aquelas dos picos correspondentes no cromatograma do padrão, correspondendo a não mais que 10 µg/g de óxido de etileno e não mais que 10 µg/g de 1,4-dioxano.

6.3.4 pH

6.3.4.1 Preparo das soluções

6.3.4.1.1 Água livre de dióxido de carbono

6.3.4.1.1.1 Ferver quantidade necessária de água por alguns minutos;

6.3.4.1.1.2 Proteger da atmosfera durante resfriamento e estocagem.

6.3.4.1.2 Solução amostra

6.3.4.1.2.1 Transferir 5,0 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL;

6.3.4.1.2.2 Dissolver e completar o volume com água livre de dióxido de carbono;

6.3.4.1.2.3 Adicionar 0,30 mL de solução de cloreto de potássio saturada e homogeneizar.

6.3.4.2 Critério de aceitação: Entre 4,5 e 7,5.

6.3.5 Plenitude e cor da solução

6.3.5.1 Transferir 5,0 g da amostra para balão volumétrico de 50 mL;

6.3.5.2 Dissolver, completar o volume com água e homogeneizar;

6.3.5.3 Critério de aceitação: A solução é incolor e não mais que ligeiramente turva.

6.4 Teor

6.4.1 Preparo das soluções

6.4.1.1 Solução de anidrido ftálico

6.4.1.1.1 Transferir 49,0 g de anidrido ftálico para um frasco âmbar

6.4.1.1.2 Adicionar 300 mL de piridina recentemente aberta ou recentemente destilada sob anidrido ftálico e agitar vigorosamente até completa dissolução;

6.4.1.1.3 Adicionar 7 g de imidazol e agitar cuidadosamente para dissolver;

6.4.1.1.4 Deixar em repouso por 16 horas antes do uso.

6.4.1.2 Solução amostra

6.4.1.2.1 Introduzir, cuidadosamente, 25,0 mL da solução de anidrido ftálico em um frasco seco e resistente ao calor e à pressão;

6.4.1.2.2 Pesar, com exatidão, 25,0 g da amostra e transferir para o frasco contendo o anidrido ftálico;

6.4.1.2.3 Adicionar 25 mL de piridina recentemente aberta ou recentemente destilada sob anidrido ftálico e agitar para dissolver;

6.4.1.2.4 Tampar o frasco e envolvê-lo em uma bolsa de tecido.

6.4.1.3 Solução branco

6.4.1.3.1 Misturar 25,0 mL da solução de anidrido ftálico com 25,0 mL de piridina e homogeneizar.

6.4.2 Procedimento

6.4.2.1 Mergulhar o frasco em banho-maria, mantendo a temperatura entre 96°C e 100°C, na mesma profundidade da mistura no frasco;

6.4.2.2 Remover o frasco do banho após 5 minutos e agitar, sem destampar, por 30 segundos para homogeneizar;

6.4.2.3 Aquecer em banho de água por 60 minutos;

6.4.2.4 Retirar o frasco do banho e deixar esfriar até a temperatura ambiente;

6.4.2.5 Destampar o frasco, cuidadosamente, para remover qualquer pressão;

6.4.2.6 Remover o frasco da bolsa de tecido, adicionar 10 mL de água e homogeneizar aguardar 2 minutos;

6.4.2.7 Adicionar 0,5 mL de solução de fenolftaleína em piridina (1:100);

6.4.2.8 Titular com hidróxido de sódio 0,5 N SV até a primeira coloração rosa persistir por 15 segundos;

6.4.2.9 Realizar um ensaio em branco e fazer as correções necessárias.

6.4.2.10 Calcular utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Peso molecular médio} = \frac{2000 \times m}{Vg \times N}$$

Onde:

m : tomada de ensaio da amostra, em g;

Título POLIETILENOGLICOL 6000	Status CÓPIA CONTROLADA
--	--

V_g : volume de hidróxido de sódio 0,5 N SV gasto na titulação da amostra corrigido pelo volume de hidróxido de sódio 0,5 N SV gasto na titulação do branco, em mL;

N : normalidade da solução de hidróxido de sódio.

6.4.2.11 Critério de aceitação: Entre 90,0 – 110%. (De acordo com a Tabela 1)

Tabela 1 - Critérios

Peso Molecular (Valor Nominal)	Teor (%)
< 1000	95,0 – 105,0
1000-7000	90,0 – 110,0
>7000	87,5 – 112,5

7. FREQUÊNCIA

7.1. Quando houver a necessidade de realizar análises físico-químicas da matéria-prima Polietilenoglicol 6000.

8. RESPONSABILIDADES

Atividades	Técnico em Qualidade	Farmacêutico Industrial	Coordenador do COQUA
Realização das análises físico-químicas da matéria-prima Polietilenoglicol 6000.	X	X	
Aprovação ou reprovação da matéria-prima Polietilenoglicol 6000.		X	X

9. HISTÓRICO

Revisão	Data	(A) Alteração, (I) Inclusões, (E) Exclusões, (R) Renovação do prazo de validade
003	26/06/2019	A:Folha de aprovação. I: Materiais utilizados; Tabela no Item 6.4.2.11; No Anexo1, Peso molecular médio.
002	05/09/2017	I: Documentos relacionados: DQ COQUA 246 e RQ GERAL 050; Procedimento: Limite de óxido de etileno livre e 1,4-dioxano.
001	01/11/2016	Emissão