



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

CONSULTA PÚBLICA Nº 567, DE 1º DE OUTUBRO DE 2018
D.O.U. de 3/10/2018

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de suas atribuições, tendo em vista o disposto no art. 44, VIII, aliado ao art. 53, III, do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, em Anexo.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de revisão de monografia da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira por meio da incorporação de correções e erratas.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=42072

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Coordenação da Farmacopeia - COFAR, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

WILLIAM DIB

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.909953/2016-88

Assunto: Proposta de revisão de monografias da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira por meio da incorporação de correções e erratas

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema nº 12.1- Compêndios da Farmacopeia Brasileira

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Coordenação da Farmacopeia - COFAR

Diretor Relator: William Dib

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$.

IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 0,2 g de carbamazepina, com 15 mL de acetona. Filtrar. Lavar com duas porções de 5 mL de acetona quente. Evaporar o filtrado até cerca de 5 mL e resfriar em banho de gelo até cristalização. Filtrar os cristais e lavar o filtro com 3 mL de acetona fria. Dessecar em estufa à vácuo a 70 °C por 30 minutos. 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 carbamazepina SQR, preparado de maneira idêntica.

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). No máximo, cinco minutos.

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

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Meio de dissolução: laurilsulfato de sódio a 1% (p/v) em água; 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 60 minutos, com tempos de coleta em 15 e 60 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução nos tempos determinados e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (**5.2.14**), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de C₁₅H₁₂N₂O dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de carbamazepina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada em laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), com adição prévia de álcool metílico para garantir a solubilização. A concentração de álcool metílico na solução padrão não pode exceder a 1% (v/v).

Tolerância: no mínimo 45% se dissolve em 15 minutos; no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de C₁₅H₁₂N₂O se dissolve em 60 minutos.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (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. 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 carbamazepina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de álcool metílico e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando álcool metílico como solvente. Preparar solução padrão, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular quantidade de C₁₅H₁₂N₂O nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$, em 285 nm, em álcool metílico.

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

Solução amostra: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de álcool metílico e deixar em ultrassom por 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 *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/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 C₁₅H₁₂N₂O nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$.

IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E.

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 idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

B. 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*.

C. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água e agitar. Adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

D. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Produz-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado vermelho-alaranjado.

E. Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água e agitar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 2,5 a 6,5.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 2,5 UE/mg de metoclopramida.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Homogeneizar. 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 309 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

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

Solução amostra: transferir volume da solução injetável equivalente a 40 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 μ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) e trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$).

IDENTIFICAÇÃO

O teste **A.** refere-se à identificação da trimetoprima e o teste **B.** refere-se à identificação do sulfametoxazol. O teste de identificação **D.** pode ser omitido se for realizado o teste **C.**

A. A um volume da suspensão oral equivalente a 40 mg de trimetoprima, adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* na monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*.

B. Utilizar a camada aquosa obtida no teste **A.** de *Identificação* e proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e dimetilformamida (100:10:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): adicionar 20 mL de metanol à quantidade de suspensão oral equivalente a 0,4 g de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprima. Adicionar 10 g de sulfato de sódio anidro e homogeneizar. Centrifugar e utilizar o sobrenadante.

Solução (2): preparar solução de sulfametoxazol SQR a 2% (p/v) em metanol.

Solução (3): preparar solução de trimetoprima SQR a 0,4% (p/v) em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído. As manchas referentes ao sulfametoxazol e trimetoprima com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)* e a *Solução (3)*.

D. Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de volume (5.1.2). Cumpre o teste.

pH (5.2.19). 5,0 a 6,5.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de produto de degradação da trimetoprima. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio (80:20:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume de suspensão oral equivalente a 40 mg de trimetoprima para funil de separação. Extrair com três porções de 25 mL de mistura de clorofórmio e metanol (8:2). Reunir os extratos clorofórmicos em bquer e evaporá-los em banho-maria até secura. Dissolver o resíduo em 2 mL do mesmo solvente.

Solução (2): preparar solução a 20 mg/mL de trimetoprima SQR em mistura de clorofórmio e metanol (8:2).

Solução (3): diluir volume da *Solução (2)* em mistura de clorofórmio e metanol (8:2) de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A trimetoprima apresenta mancha com Rf de aproximadamente 0,7 e seu produto de degradação apresenta mancha com Rf entre 0,3 e 0,5. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,3 e 0,5, é, no máximo, em tamanho e intensidade, igual àquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

Limite de sulfanilamida, ácido sulfanílico e sulfametoxazol N₄-glucosídeo. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de etanol e metanol (95:5), heptano, clorofórmio e ácido acético glacial (25:25:25:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): transferir volume de suspensão oral equivalente a 0,2 g de sulfametoxazol para balão volumétrico de 100 mL, contendo 10 mL de hidróxido de amônio. Adicionar 50 mL de metanol. Agitar durante três minutos e completar volume com o mesmo solvente. Filtrar.

Solução (2): transferir 20 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 1 mL de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

Solução (3): transferir 10 mg de sulfanilamida SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar volume com metanol. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

Solução (4): transferir 10 mg de ácido sulfanílico SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com metanol. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com metanol.

Solução (5): transferir 3 mg de sulfametoxazol N₄-glucosídeo SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de hidróxido de amônio e completar volume com metanol.

Desenvolver cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com reagente de Erlich modificado e deixar em repouso durante 15 minutos. O sulfametoxazol apresenta manchas com Rf de cerca de 0,7. Quaisquer manchas obtidas no cromatograma com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,5, 0,1 e 0,3, são, no máximo, em tamanho e intensidade, iguais às manchas obtidas nos cromatogramas com as *Soluções (3), (4) e (5)*, respectivamente, correspondendo a, no máximo, 0,5% de sulfanilamida, 0,3% de ácido sulfanílico e 3,0 % de sulfametoxazol N₄-glucosídeo.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem de micro-organismos viáveis totais (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. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14)*. Proteger as soluções da luz.

Procedimento para o sulfametoxazol: transferir para funil de separação volume da suspensão oral equivalente a 0,2 g de sulfametoxazol. Adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Extrair com seis porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e reservá-los para o *Procedimento para a trimetoprima*. Transferir a solução aquosa para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 4 mL de ácido clorídrico 0,5 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,1% (p/v). Deixar em repouso, em banho de gelo, durante 10 minutos. Adicionar 2 mL de sulfamato de amônio a 0,5% (p/v) e deixar em repouso durante 10 minutos. Adicionar 1 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etileno-diamina a 0,1% (p/v), deixar em repouso durante 10 minutos e completar o volume com água. Para o preparo da solução padrão, transferir 50 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 50 mL, contendo 2,5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, e completar o volume com água. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Repetir o procedimento a partir de “Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL...”. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 538 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de sulfametoxazol (C₁₀H₁₁N₃O₃S) na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

Procedimento para a trimetoprima: extrair a solução clorofórmica reservada no *Procedimento para sulfametoxazol* com quatro porções de 20 mL de ácido acético 1 M. Reunir os extratos aquosos, lavá-los com 5 mL de clorofórmio e diluí-los para 100 mL com ácido acético 1 M. Transferir 2 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido acético 1 M e completar o volume com água, de modo a obter solução a 0,0016% (p/v). Preparar solução de trimetoprima SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando ácido acético 1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de trimetoprima (C₁₄H₁₈N₄O₃) na suspensão oral a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 204, em 271 nm.

B. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* na monografia de *Sulfametoxazol e trimetoprima comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

Solução amostra: transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,16 g de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de metanol. Deixar em ultrassom durante 10 minutos, agitando ocasionalmente. 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 *Fase móvel*. Homogeneizar.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol (C₁₀H₁₁N₃O₃S) e trimetoprima (C₁₄H₁₈N₄O₃) na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.