

Aula Prática n.2 do Módulo II

1. Controle da Qualidade dos excipientes do comprimido de paracetamol (acetaminofeno).

Tabela 1. Composição da formulação de comprimidos de paracetamol

Componentes	Quantidade
Acetaminofeno	40%
Celulose microcristalina	30%
Lactose monoidratada	13%
Polivinilpirrolidona (PCU)K30	8%
Glicolato de amido sódico	5%
Talco	2%
Estearato de Magnésio	2%

CELULOSE MICROCRISTALINA

- a. Definição: Celulose microcristalina é produzida por hidrólise controlada da alfa-celulose em soluções de ácido mineral diluído, visando manter inalterada a região de máxima ordenação molecular denominada região de cristalina.

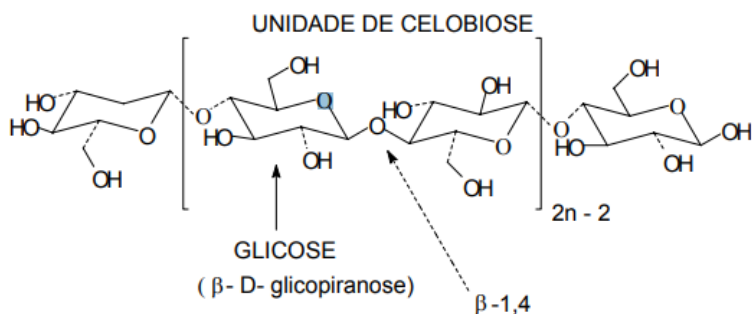


Figura 1. Estrutura da Celulose

A celulose é um polímero orgânico mais abundante do planeta e o maior componente da biomassa vegetal, no algodão está na forma pura, mas comumente é encontrada associada à hemicelulose e lignina na parede celular vegetal. Possui uma estrutura relativamente simples, sendo formada de monômeros de D-glicose unidas por ligações β-glicosídicas β1,4. Devido sua super estrutura é constituída de partes amorfas e cristalina.

- b. Identificação

1. Solução de cloreto de zinco iodetada, 20 g de ZnCl_2 + 6,5 g de iodeto de potássio em 10,5 mL de água. Adicionar 0,5 g de iodo, agitar por 15 minutos.

Num vidro de relógio adicionar 10 mg da celulose microcristalina e 2 mL de solução de cloreto de zinco iodeta. Deverá ficar azul violeta.

2. Infravermelho

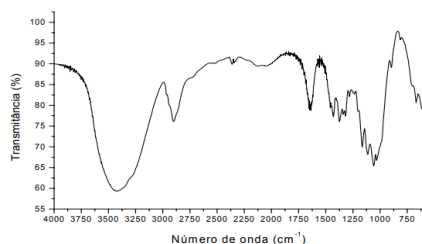


Figura 2. Espectro na região do Infravermelho da Celulose microcristalina

V_{máx} KBr/cm⁻¹

~3360	Deformações axiais da ligação O-H para ligações de hidrogênio intramoleculares;
~2900	Deformação axial da ligação C-H;
~1650	Carbonila/ligações de hidrogênio de aldooxoses
~1430 - 1370	Deformações angulares das ligações O-H de alcoóis primários e secundários;
~1150 - 1000	Deformações angulares das ligações C-O de alcoóis primários, de éter alifático e cíclico;
~890	Deformação angular de C-H, sugere configuração β-açúcar

3. Grau de polimerização- Pesar corretamente 1,3 g de celulose microcristalina. Transferir a amostra para um frasco cônico de 125 mL. Adicionar 25 mL de água e 25 mL de solução 1,0M de cupreoetilenodiamina (CVEN). Imediatamente purgar a mistura com nitrogênio, tampar e agitar em agitador mecânico até estar completamente dissolvido. Transferir um volume apropriado da solução para o viscosímetro 150 Cannon-Fenske calibrado ou viscosímetro equivalente, como viscosímetro de Ostwald. Permitir a solução equilibrar por 5 minutos a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Determinar o tempo de fluxo entre as duas marcas do viscosímetro e registrar o tempo de fluxo, t_1 , em segundos. Determinar o tempo de fluxo da solução CVEN. A partir dos tempos de escoamento calcular a viscosidade relativa de acordo com a formula:

$$\eta_{rel} = \frac{t_{sol}}{t_o}$$

sendo:

η_{rel} = viscosidade relativa

T_{sol} = tempos de escoamento da solução de celulose microcristalina

T_0 = tempo de escoamento da solução CVEN

Determine a viscosidade intrínseca (η)_c por interpolação, usando a tabela que relaciona a viscosidade relativa com a viscosidade intrínseca. Calcule o grau polimerização (P) de acordo com a equação abaixo:

$$P = (95) \times (\eta)_c / W_s \times [(100 - \%LOD)/100]$$

(η)_c- viscosidade intrínseca

W_s- peso da celulose microcristalina tomada para ensaio

%LOD- valor obtido no teste de perda por secagem

Critério de aceitabilidade- O grau de polimerização não deve ser maior que 350.

c. Impurezas

1. Impurezas inorgânicas
 - Resíduo sob ignição- Não mais que 0,1%
 - Metais pesados – Não mais que 10 ppm.

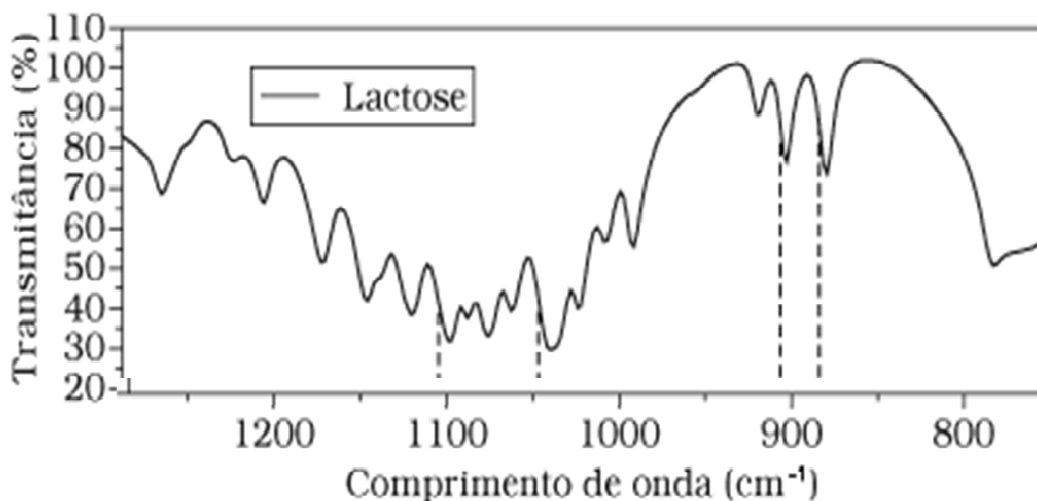
d. Testes específicos

1. Controle microbiológico- Quantidade total de microorganismos viáveis e microorganismos específicos.
2. Condutividade-

Agitar 5 g de amostra em 40 mL de água por 20 minutos e centrifugar. Usar a fração sobrenadante para usar no teste de pH e medida da condutividade. Na medida da condutividade utilizar um condutivímetro adequado. Calibrar o condutivímetro com solução padrão KCl com condutividade de 100 µS/cm, medir a condutividade da fração sobrenadante e da água utilizada na preparação da amostra. Critério de aceitabilidade. A condutividade não pode exceder a 75 µS/cm.
3. pH – Critério de aceitabilidade de 5.0-7,5

LACTOSE MONOHIDRATADA

- a. Definição: dissacarídeo natural, obtido do milho, e consiste de uma glicose e uma lactose.
- b. **Identificação**
 1. Absorção na região do infravermelho



N

Figura 3. Espectro na região do infravermelho da lactose monohidratada

2. Cromatografia em camada delgada
3. Desenvolvimento de coloração- Preparar solução de 50 mg/mL de lactose monohidratada em água. (essa solução já está pronta). Pipetar 5 mL da solução acima em um tubo de ensaio e adicionar 3 mL de hidróxido de amônio 6N. Aquecer em banho-maria a 80°C por 10 minutos.
Critério de aceitabilidade: Desenvolvimento de cor avermelhada.

c. **Impurezas inorgânicas**

1. Resíduos sob ignição- Não mais que 0,1%
2. Metais pesados- Não mais que 5ppm-

Preparação da amostra: Pesar 4 g de lactose monohidratada em um béquer e adicionar 20 mL de água morna. Adicionar um 1mL de HCl 0,1N e diluir com água para 25 mL. Transferir para um tubo de nessler, adicionar 150 ul de hidróxido de amônia 0,6 N (para pH ficar entre 3 e 4) e diluir com água para aproximadamente 40 mL.

Preparação do padrão- Num tubo de Nessler, pipetar 2mL de solução padrão de chumbo de 10µg/mL, diluir com água para aproximadamente 40 mL (o pH já vai estar entre 3 e 4).

Preparação do Monitor- Pesar 4 g de lactose monohidratada em um béquer e adicionar 20 mL de água morna. Adicionar um 1mL de HCl 0,1N e 2 mL do padrão de chumbo 10 ug/mL, diluir com água para 25 mL. Transferir para um tubo de nessler, adicionar 150 ul de hidróxido de amônia 0,6 N (para pH ficar entre 3 e 4) e diluir com água para aproximadamente 40 mL.

Procedimento. Para cada um dos três tubos de Nessler, contendo preparação padrão, preparação amostra e preparação monitor, adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5, a seguir adicionar 1,2 mL de tioacetamida-glicerina (**essa solução deverá ser preparada na hora do uso, misturando em um tubo de ensaio 1 mL de tioacetamida com 5 mL de glicerina base deixando por 20 segundos em água fervendo**) e diluir para 50 mL com água, mistura, manter em repouso por 2 minutos e fazer a leitura visual. A cor da preparação da amostra não deve ser mais escura que da preparação padrão, e a cor da preparação monitor deve ser igual ou mais escura que da preparação padrão.

d. Testes específicos

1. Claridade e solução colorida- Uma solução de 1 g de açúcar em 10 mL de água em ebulição é clara e pouco colorida. Determine a absorvência desta solução em 400 nm. Critério de aceitabilidade- A absorvência dividida pelo comprimento do caminho óptico, em cm, não pode ser maior que 0,04.

Obs. Guardar essa solução para teste de proteína e impureza.

2. Teste microbiológico – Micro-organismos totais e específico;
3. Perda sob secagem-Secar a amostra a 80°C por duas horas. Critério de aceitabilidade – A perda de peso não pode ser superior a 0,5%
4. Determinação de água- Método mistura azeotrópica de metanol e formamida (2:1), a quantidade de água deve estar entre 4,5% - 5,5%.

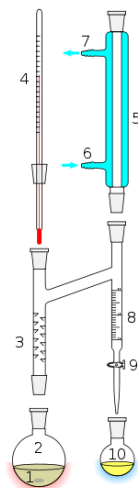


Figura 4. Aparelho de Dean e Stark

5. Proteína e impurezas que absorvem a luz UV

Diluir em um tubo de ensaio 0,5 mL da solução usada no teste acima (claridade e solução colorida) para 5 mL e medir a absorção da luz UV na faixa de 210 - 300nm. Critério de aceitabilidade- A absorvência dividida pelo caminho óptico, em cm, não deve ser maior que 0,25 na faixa de 210 – 220 nm e não mais que 0,07 na faixa de 270-300nm.

ESTEARATO DE MAGNÉSIO

É uma mistura de ácidos orgânicos e magnésio, consiste principalmente de proporções variadas de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. Os ácidos graxos são de fontes comestíveis. Deve conter não menos de 4% e não mais que 5% de Mg.

- a. Identificação** – Realizar um procedimento de extração usando partição líquido-líquido, éter e água. Analisar a fração aquosa para ensaios de cloreto, sulfato e manganês.
- b. Cromatografia em fase gasosa.** Identificação dos ácidos graxos esteárico e palmítico.

2. Testes específicos

a. Teste microbiológico- Quantidade total de micro-organismos e micro-organismos específicos

b. Acidez ou Alcalinidade

c. Perda sob secagem. Secagem a 105°C até peso constante.

d. Limites de Cloreto e Sulfato

e. Limite de Chumbo.

3. Conteúdo relativo de ácido esteárico e palmítico

4. Ensaio da quantidade de Mg. Análise volumétrica. Transferir cerca de 250 mg de estearato de magnésio corretamente pesado para um erlenmeyer de 150 mL. Adicionar 25 mL de uma mistura de álcool butílico e álcool desidratado na proporção 1:1, 2,5 mL de hidróxido de amônio, 1,5 mL de solução tampão de cloreto de amônio pH 10, e 20 mL de solução volumétrica de EDTA de dissódico 0,1043 M e 1 ou 2 gotas de preto de eriocromo TS, e a seguir misturar. Aquecer a 45°C a 50°C até a solução ficar clara. Esfriar, e titular o excesso de EDTA com solução volumétrica de sulfato de zinco 0,1033 M até a solução mudar de azul para violeta. Deve conter não menos de 4% e não mais que 5% de Mg. Branco = 19,8 mL