

MERCOSUL/GMC/RES. Nº 21/16

FARMACOPEIA MERCOSUL: LIMITE DE N,N-DIMETILANILINA

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 31/11 e 22/14 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar, no âmbito do estabelecido na Resolução GMC Nº 22/14, o método geral "Farmacopeia MERCOSUL: Limite de N,N-dimetilanilina", que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os Estados Partes indicarão, no âmbito do SGT Nº 11, os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução.

Art. 3º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de 15/XII/2016.

ANEXO

LIMITE DE N,N-DIMETILANILINA

Método A

Sistema cromatográfico - Empregar um equipamento de cromatografia a gás com detector de ionização de chama e uma coluna de sílica fundida de 25 m de comprimento x 0,32 mm de diâmetro interno, recoberta com uma película de polimetilfenilsiloxano reticulado de 0,52 µm de espessura. Manter a temperatura da coluna a 150°C por 5 minutos, em seguida aumentar a temperatura na razão de 20°C por minuto até 275°C e manter a esta temperatura por durante 3 minutos. A temperatura do injetor deve ser de 220°C e do detector 300°C. Utilizar hélio como gás de arraste com uma relação de divisão de fluxo de 1:20, pressão na cabeça da coluna de 50 kPa e divisor de fluxo de 20 mL por minuto. A camisa do divisor de fluxo, consiste em uma coluna de aproximadamente 1 cm de comprimento, preenchida com terra diatomácea para cromatografia gasosa impregnada com 10 % de polidimetilsiloxano.

Solução padrão interno - Dissolver 50 mg de N,N-dietilanilina *R* em 4 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir a 50 mL com água. Diluir 1 mL desta solução a 100 mL com água.

Solução padrão - Dissolver 50,0 mg de N,N-dimetilamina *R* em 4 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir a 50,0 mL com água. Diluir 1,0 mL desta solução a 100,0 mL com água. Diluir 1,0 mL desta solução a 30,0 mL com água. Adicionar 1,0 mL de *Solução padrão interno* e 1,0 mL de hidróxido de sódio 10,5 M. Adicionar 2,0 mL de trimetilpentano *R*. Agitar por 2 minutos e esperar a separação das fases. Utilizar a solução sobrenadante límpida.

Solução amostra - Transferir cerca de 0,50 g de amostra, exatamente pesada, para um tubo de centrifuga e adicionar 30 mL de água. Adicionar 1,0 mL de *Solução padrão interno* e ajustar a temperatura da solução entre 26-28 °C. Adicionar 1,0 mL de hidróxido de sódio 10,5 M e agitar até dissolução completa. Adicionar 2,0 mL trimetilpentano *R*. Agitar por 2 minutos e esperar a separação das fases. Utilizar a solução sobrenadante límpida.

Procedimento - Injetar separadamente no cromatógrafo volumes iguais (aproximadamente 1 µL) da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e registrar as respostas dos picos principais. Os tempos de retenção devem ser de aproximadamente 3,6 minutos para a N,N-dimetilanilina e 5,0 minutos para a N,N-dietilanilina. A razão entre as respostas dos picos de dimetilanilina e dietilanilina, obtidos a partir da *Solução amostra*, não deve ser maior que aquela obtida a partir da *Solução padrão* (0,002 %).

Método B

Sistema cromatográfico - Empregar um equipamento de cromatografia a gás com detector de ionização de chama e uma coluna de vidro de 2 m de comprimento x 2 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizada para cromatografia gasosa impregnado com 3 % de polimetilfenilsiloxano. Manter a coluna a 120 °C e a temperatura do injetor e do detector a 150 °C. Utilizar nitrogênio como gás de arraste a um fluxo de 30 mL por minuto.

Solução padrão interno - Dissolver uma quantidade exatamente pesada de naftaleno R em cicloexano R para obter uma solução de aproximadamente 0,05 mg/mL.

Solução padrão - Transferir cerca de 50,0 mg de N,N-dimetilamina R, exatamente pesada para um balão volumétrico de 50,0 mL, adicionar 25,0 mL de ácido clorídrico 1 M, agitar até dissolver, diluir com água até volume e homogeneizar. Diluir 5,0 mL desta solução para 250,0 mL com água e homogeneizar. Transferir 1,0 mL da solução resultante para um tubo de centrifuga, adicionar 5,0 mL de hidróxido de sódio 1 M e 1,0 mL da *Solução padrão interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto e centrifugar. Utilizar a solução sobrenadante límpida.

Solução amostra - Transferir cerca de 1,0 g de amostra, exatamente pesada, para um tubo de centrífuga, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 1 M até completa dissolução. Adicionar 1,0 mL da *Solução padrão interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto e centrifugar. Utilizar a solução sobrenadante límpida.

Procedimento - Injetar separadamente no cromatógrafo volumes iguais (aproximadamente 1 μ L) da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e registrar as respostas dos picos principais. A razão entre as respostas dos picos de dimetilanilina e naftaleno, obtidos a partir da *Solução amostra*, não deve ser maior que aquela obtida a partir da *Solução padrão* (0,002 %).

