

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiprotozoário.

### ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% de antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) em relação à quantidade declarada de  $Sb^{5+}$ . Cada 1,5 g de antimoniato de meglumina contém 405 mg de  $Sb^{5+}$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Acidificar 2 mL da solução injetável com ácido clorídrico SR e adicionar tioacetamida SR preparada no momento de uso. Desenvolve-se um precipitado alaranjado.

**B.** Diluir 1 mL da solução injetável com 9 mL de água. Acidificar essa solução com 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) e adicionar 4 mL de iodeto de potássio mercuríco alcalino. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.1.19).** 5,5 a 7,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Antimônio trivalente.** Diluir a solução injetável com água por um fator de 50 000 vezes e proceder conforme descrito em *Antimônio trivalente* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

**Metais pesados.** Proceder conforme descrito em *Metais pesados* na monografia de *Antimoniato de meglumina*. No máximo 0,0009% (9 mg/L) da solução injetável.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,5 UE/mg de antimoniato de meglumina.

**Toxicidade (5.5.2.3).** Cumpre o teste. Injetar, via intravenosa, o equivalente a 1 mg/g de peso do animal..

## DOSEAMENTO

Diluir a solução injetável por um fator de 2500 vezes com ácido clorídrico 6 M e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### ARNICA Arnicae flos

*Arnica montana* L. – ASTERACEAE; 09894

A droga é constituída pelos capítulos florais secos, inteiros ou parcialmente fragmentados. Deve conter no mínimo 0,4 % p/p de sesquiterpenos lactônicos totais expressos em tiglato de helenalina, calculados com referência a droga seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Odor aromático e agradável; sabor acre e amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As flores estão agrupadas em inflorescências do tipo capítulo heteromorfo, de coloração amarelo-alaranjada. O capítulo é constituído por um pedúnculo, um receptáculo, flores radiais liguladas e flores do disco tubulosas. O capítulo, quando fechado, mede cerca de 2 cm de diâmetro e quando com as flores radiais distendidas, mede de 5 cm a 6 cm de diâmetro. O pedúnculo, quando presente, mede de 2 cm a 3 cm de comprimento. O receptáculo, quando privado das flores, tem um diâmetro entre 6 mm e 10 mm e uma profundidade de 15 mm e é levemente convexo, alveolado e recoberto de tricomas brancos, curtos e duros. O receptáculo apresenta um invólucro constituído por 18 a 24 brácteas ovalado-lanceoladas, veludosas na face abaxial, dispostas em 1 ou 2 séries imbricadas. Cada bráctea involucral apresenta ápice agudo e bordo inteiro, ciliado, medindo de 8 mm a 10 mm, mais raramente até 15 mm de comprimento. As brácteas internas têm cor verde parda e são mais curtas; as brácteas externas são verdes; ambas apresentam a face abaxial recoberta de tricomas verde-amarelados, visíveis com lente. As flores liguladas radiais são zigomorfas e femininas, em número de 14 a 20, e medem de 20 mm a 30 mm de comprimento. Cada flor ligulada apresenta um cálice reduzido, denominado papus, o qual é formado por uma série de cerdas esbranquiçado-amareladas grossas, rígidas, medindo de 4 mm a 8 mm de comprimento. O limbo da corola é oblongo, de cor amarelo-alaranjada e apresenta de 7 a 10 nervuras paralelas, culminando em 3 lóbulos pequenos e desiguais. Os estames não são completamente desenvolvidos, sendo, portanto, estaminódios, e apresentam anteras livres. O ovário é ínfero, estreito, de coloração parda, mede de 4 mm a 5 mm de comprimento e apresenta 4 ou 5 arestas longitudinais pouco evidentes, além de um estilete bifurcado em 2 ramos estigmáticos curvos e reflexos. As flores tubulosas

do disco são actinomorfas e perfeitas, em número muito maior do que as flores liguladas, e medem até 15 mm de comprimento. Cada flor tubulosa apresenta um cálice reduzido, denominado papus, o qual é formado por uma série de cerdas esbranquiçado-amareladas rígidas, com até 8 mm de comprimento. A corola é curta, de coloração amarelo-alaranjada, mede cerca de 8 mm de comprimento e tem 5 lobos triangulares reflexos. Os estames são 5, férteis e estão soldados pelas anteras formando um tubo; as tecas são elipsoidais e o conetivo prolonga-se numa escama triangular. O ovário é ínfero, estreito, de coloração parda, mede de 4 mm a 8 mm de comprimento e apresenta 4 ou 5 arestas longitudinais visíveis, além de um estilete bifurcado em 2 ramos estigmáticos curvos e reflexos. Os frutos, quando presentes, são aquênios pardos, coroados ou não pelo papus.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As brácteas involucrais, em vista frontal, apresentam a face abaxial da epiderme com células de paredes anticliniais onduladas e estômatos do tipo anomocítico; face adaxial com células alongadas, de paredes anticliniais poligonais a pouco onduladas, sem estômatos. Na face abaxial encontram-se diferentes tipos de tricomas: abundantes tricomas tectores unicelulares ou bicelulares, pontiagudos, formados por células de paredes pouco espessadas, geralmente retos, sendo os tricomas bicelulares formados por uma célula proximal curta e uma distal mais longa, ligadas entre si por uma parede inclinada; raros tricomas tectores pluricelulares, unisseriados, com 3 a 10 células, formados por 1 a 3 células proximais curtas e 2 a 4 células distais longas; tricomas tectores pluricelulares unisseriados, particularmente abundantes nas margens das brácteas; tricomas tectores pluricelulares com células proximais de tamanho uniforme e célula distal mais longa; tricomas glandulares numerosos, com pedicelo uni ou bisseriado, com cabeça glandular grande, globosa ou ovóide, pluricelular, abundantes na face abaxial; tricomas glandulares com o mesmo aspecto descrito, porém mais curtos, com pedicelo unisseriado, mais frequentes na face adaxial; raros tricomas glandulares de aspecto claviforme. Em secção transversal, a bráctea apresenta um parênquima fundamental frouxo, com feixes vasculares correspondentes às nervuras de cada bráctea. O receptáculo, em vista frontal, apresenta epiderme semelhante à das brácteas, com tricomas tectores de 2 a 5 células. Em secção transversal, observa-se um parênquima fundamental frouxo, com feixes vasculares e canais secretores. As cerdas do cálice, na forma de papus, são compostas cada uma por 2 a 3 fileiras de células alongadas, agudas na porção distal, e por um maior número de fileiras de células na porção proximal; estas células assemelham-se às células dos tricomas geminados, com suas extremidades distais agudas, expostas e livres, orientadas em direção ao extremo distal da cerda. A corola da flor ligulada, em vista frontal, apresenta epiderme da face adaxial com células de paredes anticliniais poligonais, papilosas, principalmente na porção distal e mediana da lígula, com papilas curtas e arredondadas, sendo visíveis estrias epicuticulares e gotas lipídicas; a epiderme da face abaxial apresenta células de paredes anticliniais alongadas, quase retas, mas visivelmente onduladas na porção distal. Os estômatos são

anomocíticos. Na face abaxial, especialmente na região do tubo, ocorrem tricomas de diferentes tipos: tricomas tectores unisseriados e pluricelulares, formados por 4 ou 5 células, de tamanho mais ou menos igual e de paredes pouco espessadas, com a célula distal pontiaguda; tricomas tectores unisseriados e pluricelulares, formados por 1 a 3 células proximais de paredes espessadas e 2 a 4 células distais de paredes delgadas; tricomas glandulares de pedicelo unisseriado e pluricelular, com cabeça globosa unicelular a pluricelular; tricomas glandulares de pedicelo bisseriado e pluricelular, com cabeça globosa bisseriada, bicelular a pluricelular. Em secção transversal, o mesofilo é formado por um parênquima frouxo, atravessado longitudinalmente ao eixo da lígula por feixes vasculares em igual número aos das nervuras paralelas. A corola da flor tubulosa, em vista frontal, apresenta epiderme com células de paredes anticliniais levemente onduladas nas duas faces da porção distal das pétalas, e mais poligonais na porção mediana, as células da região do tubo têm paredes anticliniais poligonais; na porção distal e triangular de cada pétala ocorrem papilas digitiformes. Gotas lipídicas podem estar presentes. As flores de corola tubulosa apresentam os mesmos tipos de tricomas que aqueles encontrados nas flores de corola ligulada. As anteras, em secção transversal, mostram um endotécio espessado nas paredes laterais. A escama triangular da extremidade distal do conetivo apresenta, em vista frontal, células de paredes anticliniais retas e espessadas. Os grãos de pólen são triporados, arredondados, com exina equinada, e medem cerca de 30 µm. O ovário, em vista frontal, apresenta epiderme com células alongadas, recoberta de tricomas glandulares de pedicelo curto e cabeça claviforme a globosa, pluricelular, com até 8 células dispostas em 2 fileiras, e de tricomas tectores pluricelulares, bisseriados, com células geminadas, cujas paredes adjacentes são pontoadas, pouco espessadas, e com porção celular distal aguda e às vezes bifida. A parede do ovário pode mostrar placas reticuladas de cor castanha ou preta, devido à presença de fitomelanina. Os ramos estigmáticos do estilete apresentam em sua porção distal tricomas unicelulares cônicos, pontiagudos. Sob o tapete formado por estes tricomas observam-se papilas arredondadas. O fruto, quando presente, tem as mesmas características epidérmicas do ovário, principalmente os dois tipos de tricomas e as placas de fitomelanina evidentes.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Examinar ao microscópio utilizando solução de hidrato de cloral. São características: porções de epiderme das brácteas involucrais com estômatos e tricomas como os descritos, mais abundantes na face abaxial; tricomas ou seus fragmentos, conforme descritos; fragmentos de corolas liguladas, com tricomas conforme descritos; fragmentos da porção distal da corola ligulada cobertos de papilas arredondadas; fragmentos de corolas tubulosas com tricomas conforme descritos; fragmentos da porção distal da corola tubulosa cobertos de papilas digitiformes; fragmentos de ovário com os dois tipos de tricomas característicos, como descritos acima; porções do papus ou

fragmentos de cerdas do papus conforme descritos; grãos de pólen triporados, arredondados, com exina equinada.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água, metil-etil-cetona e acetato de etila (10:10:30:50) como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, em forma de bandas de 20 mm, a 1 cm de distância, 15 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

**Solução (1):** a 2 g da amostra pulverizada, adicionar 10 mL de metanol e aquecer em banho-maria (60 °C), sob agitação, durante 5 minutos. Resfriar a solução e, em seguida, filtrar.

**Solução (2):** dissolver 2 mg de ácido cafeico, 2 mg de ácido clorogênico e 5 mg de rutina em metanol e ajustar o volume para 30 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de difenilborato de aminoetanol SR e, depois, com solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Aquecer a placa durante 5 minutos a 100-105 °C. Deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta 365 nm. O cromatograma obtido para a *Solução (2)* apresenta, na parte inferior, uma zona de fluorescência amarelo-alaranjada (rutina); na parte mediana do cromatograma observa-se uma zona de fluorescência devido ao ácido clorogênico e, na parte superior, uma zona de fluorescência azulada (ácido cafeico). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* mostra, na parte inferior, pouco acima da zona correspondente à rutina, uma banda de fluorescência azul-esverdeada, uma banda de fluorescência azulada (ácido clorogênico) pode ser visualizada um pouco mais acima; na sequência, de baixo para cima, podem ser observadas uma zona de fluorescência castanho-amarelada a amarelo-alaranjada; três zonas de fluorescência castanho-amarelada a amarelo-alaranjada e, pouco abaixo da zona correspondente ao ácido cafeico, uma banda de fluorescência azul-esverdeada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** Não superior a 5,0% de caules com um diâmetro superior a 5 mm.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** Não superior a 10,0%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Não superior a 10,0% em 1 g da amostra pulverizada, determinada em estufa a 100-105 °C, durante 2 horas.

## DOSEAMENTO

### Sesquiterpenos lactônicos totais

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4) utilizando santonina como padrão interno. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 225 nm; coluna de 0,12 m de comprimento

e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsililada (4µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/min.

*Eluente A:* metanol.

*Eluente B:* água.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Fase móvel A (%)</i>	<i>Fase móvel B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0-3	62	38	Isocrático
3-20	62→55	38→45	Gradiente linear
20-30	55	45	Isocrático
30-55	55→45	45→55	Gradiente linear
55-57	45→0	55→100	Gradiente linear
57-70	0	100	Isocrático
70-90	62	38	Isocrático

*Solução de padrão interno:* dissolver imediatamente antes do uso 0,01 g de santonina exatamente pesado em 10 mL de metanol.

*Solução amostra:* em balão de fundo redondo de 250 mL, introduzir 1 g da amostra pulverizada. Adicionar 50 mL de uma mistura de volumes iguais de metanol e água isenta de dióxido de carbono e aquecer, sob refluxo, em banho-maria a 50 °C - 60 °C, durante 30 minutos agitando frequentemente. Deixar esfriar e em seguida, filtrar utilizando filtro de papel. Transferir o filtro cortado em pedaços grandes e o resíduo para o balão de fundo redondo, adicionar 50 mL de uma msitura de volumes iguais de metanol e água isenta de dióxido de carbono e aquecer, sob refluxo, em banho-maria a 50 °C - 60 °C, durante 30 minutos, agitando frequentemente. Repetir a operação duas vezes. Reunir os filtrados, adicionar 3 mL da *Solução de padrão interno* e evaporar, a pressão reduzida, até a obtenção de um volume de 18 mL. Lavar o balão de fundo redondo com água isenta de dióxido de carbono e completar 20 mL com as águas de lavagem. Transferir a solução para uma coluna cromatográfica com cerca de 0,15 m de comprimento e cerca de 30 mm de diâmetro interno, contendo 15 g de sílica kieselguhr para cromatografia. Deixar em repouso durante 15 minutos e, depois, eluir com 200 mL de uma mistura de volumes iguais de acetato de etila e cloreto de metileno. Evaporar o eluato à secura, num balão de fundo redondo de 250 mL. Dissolver o resíduo em 10 mL de metanol, adicionar 10 mL de água isenta de dióxido de carbono e, em seguida, 7 g de óxido de alumínio neutro. Agitar durante 2 minutos, centrifugar (10 min, 6.000 r/min) e filtrar utilizando filtro de papel. Evaporar à secura 10 mL do filtrado. Dissolver o resíduo em 3 mL de uma mistura de iguais volumes de metanol e água isenta de dióxido de carbono e filtrar.

*Procedimento:* injetar separadamente, 20 µL da *Solução de padrão interno* e da *Solução amostra*. Calcular a porcentagem de sesquiterpenos lactônicos totais, expressos em tiolato de helenalina, segundo a expressão:

$$\frac{FLS \times C \times V \times 1,187}{FS \times m \times 10}$$

em que

FLS = área total dos picos correspondentes aos sesquiterpenos lactônicos que aparecem depois do pico da santonina no cromatograma

FS = área sob o pico correspondente à santonia no cromatograma obtido com a *Solução amostra*

m = massa da tomada de ensaio, em gramas

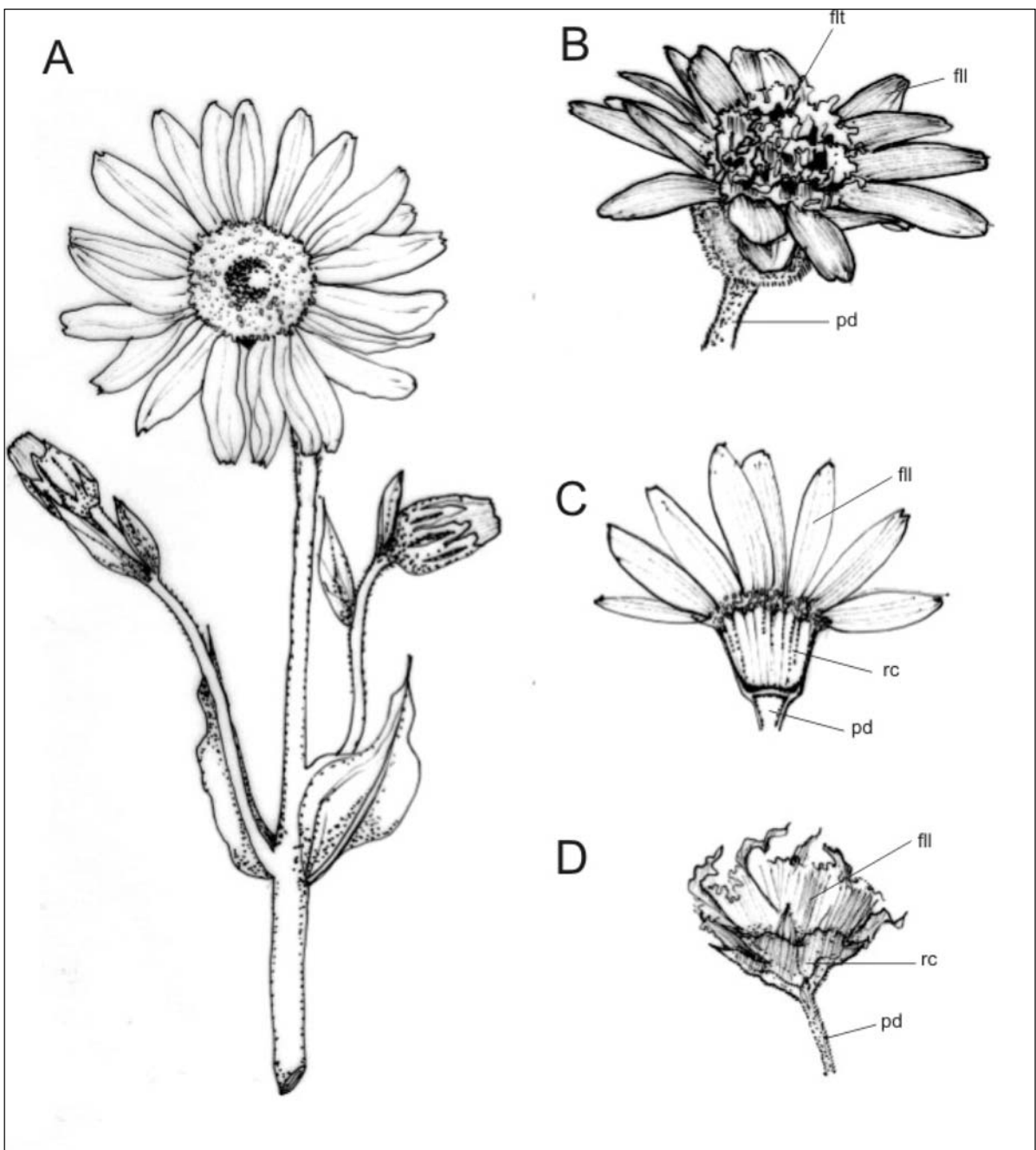
C = concentração da santonina na *Solução de padrão interno* utilizada na *Solução amostra* (mg/mL)

V = volume (em mL) da *Solução de padrão interno* utilizado na *Solução amostra*

1,187 = fator de correção entre o tiglato de helenalina e a santonina

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

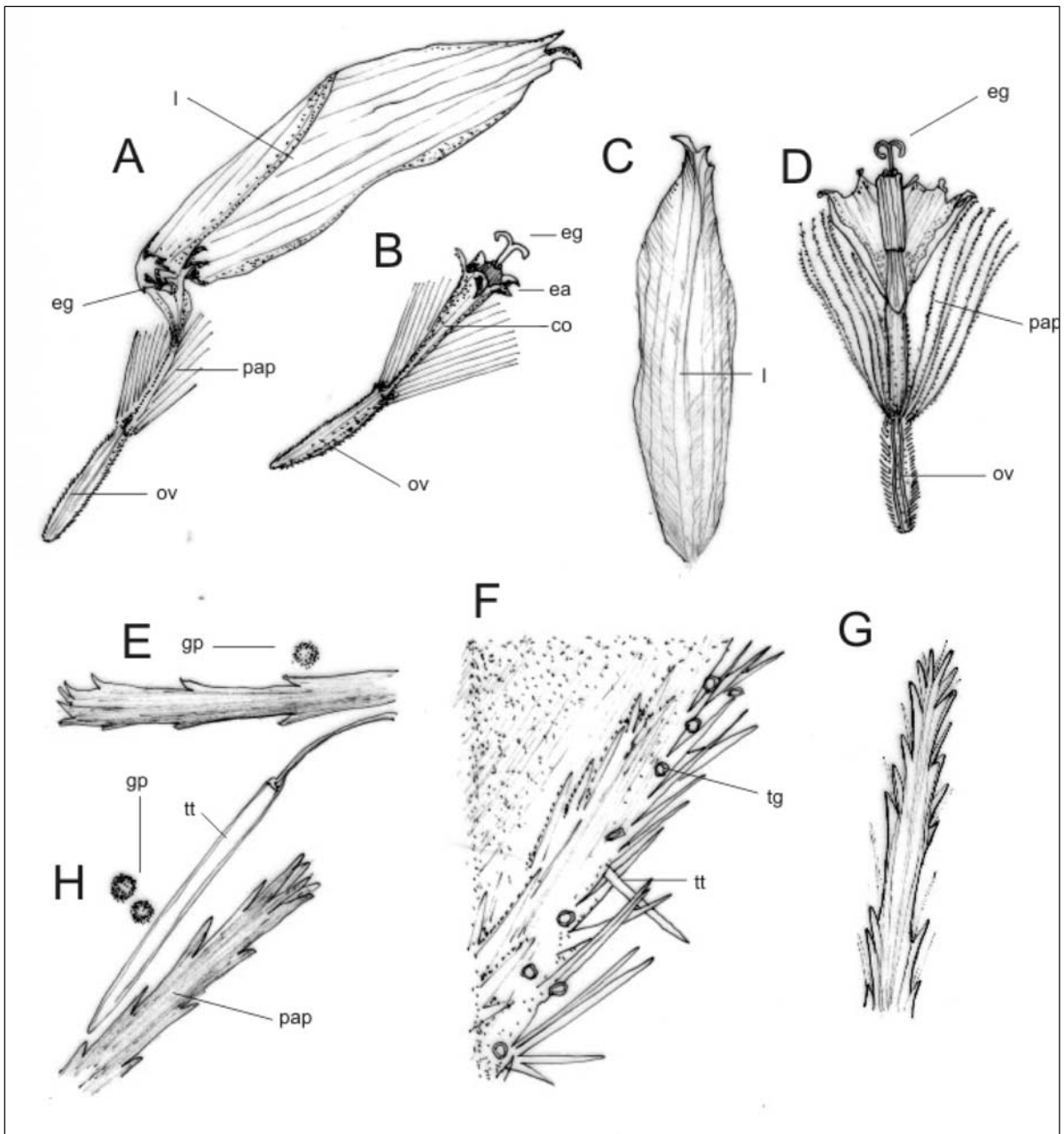
Em recipientes opacos, bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos em *Arnica montana* L.**

Complemento da legenda da **Figura 1**.

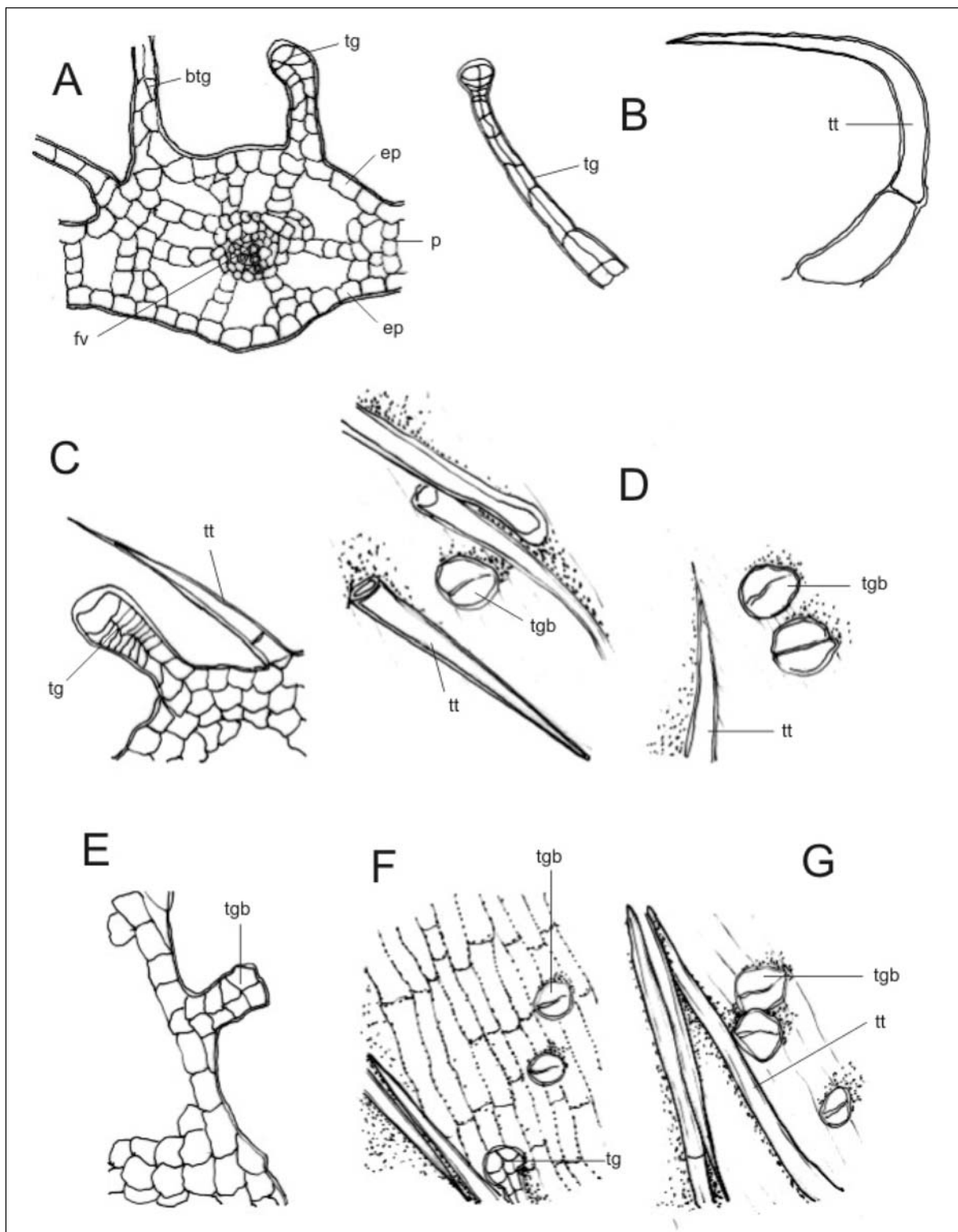
**A** – aspecto de um ramo com inflorescências. **B** – capítulo floral: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); pedúnculo (pd). **C** – capítulo floral desprovido de flores tubulosas: flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd). **D** – aspecto da droga seca: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd).



**Figura 2** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Arnica montana* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**.

**A** – flor ligulada: ovário (ov); papus (pap); estigma bifido (eg); lígula (l). **B** – flor tubulosa; ovário (ov); papus (pap); estame com antera soldada (ea); estigma bifido (eg); corola (co). **C** – flor ligulada: lígula (l). **D** – flor tubulosa: ovário (ov); papus (pap); estigma bifido (eg). **E** – detalhe de uma cerda do papus: grão de pólen (gp). **F** – superfície externa do ovário: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **G** – fragmento do papus. **H** – detalhe de uma cerda do papus: grão de pólen (gp); papus (pap); tricoma tector (tt).



**Figura 3** – Aspectos microscópicos em *Arnica montana* L.

Complemento da legenda da **Figura 3**.

**A** – corte transversal da bráctea: epiderme (ep); parênquima (p); feixe vascular (fv); tricoma glandular (tg); base do tricoma glandular (btg). **B e C** – detalhes dos tricomas glandular e tector: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** – superfície externa do ovário vista de cima: tricoma glandular com cabeça bicelular (tgb), com corpo bisseriado. **E** – aspectos dos tricomas glandulares. **F e G** – fragmento da epiderme inferior: tricoma glandular (tg); tricoma glandular com cabeça bicelular (tgb).