



Serviço Público Federal
Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços
Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro)

Certificado de Material de Referência



DIMCI 0114/2022a

Número do Certificado

Identificação do item

Material de Referência Certificado (MRC) de Diazepam

Unidade produtora

Divisão de Metrologia Química (Dquim)

Numeração do lote

MRC 8724.0001

Código do serviço

8724

Data de emissão: A data de emissão deste certificado é correspondente à data da última assinatura eletrônica presente ao final do certificado.

Declaração

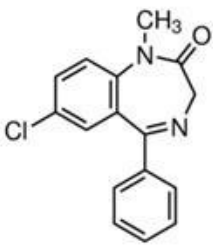
O MRC e seu certificado atendem aos requisitos das normas ABNT NBR ISO 17034 [1] e ABNT NBR ISO/IEC 17025 [2] e ao guia ABNT ISO GUIA 31 [3]. Este certificado é válido apenas para o item acima, não sendo extensivo a quaisquer outros e somente pode ser reproduzido de forma integral.

Este certificado é consistente com as Capacidades de Medição e Calibração (CMCs) que estão incluídas no apêndice C do Acordo de Reconhecimento Mútuo (MRA) estabelecido pelo Comitê Internacional de Pesos e Medidas (CIPM). Conforme os termos do MRA, todos os institutos participantes reconhecem entre si a validade dos seus certificados de medição para cada uma das grandezas, faixas e incertezas de medição declaradas no Apêndice C (para mais detalhes ver <http://www.bipm.org>).

Descrição e preparação do MRC

Este Material de Referência Certificado (MRC) consiste em um pó cristalino branco (Tabela 1), envasado em frasco de vidro âmbar de borossilicato contendo 50 mg do material sólido e fechado com tampa de borracha e lacre de alumínio.

Tabela 1 – Dados do MRC

Nome do composto:	Dizepam	Fórmula estrutural
Sinônimos:	7-Cloro-1,3-diidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 7-Cloro-1-metil-2-oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 7-Cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona Valium	
Fórmula molecular:	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	
Massa molecular:	284,7 g/mol	
Número CAS:	439-14-5	

Este MRC foi obtido a partir de um material de partida adquirido de um produtor comercial.

Uso pretendido

Este MRC é para uso laboratorial em processos de calibração; validação de métodos; monitoramento do desempenho de instrumentos, métodos e pessoal; controle de qualidade e provimento de rastreabilidade metrológica em medições de diazepam em diversos tipos de amostras. Este MRC deve ser utilizado unicamente para testes e ensaios. A comutatividade deste material não foi avaliada.

Valor certificado

O valor certificado é o que apresenta a mais elevada confiança na sua exatidão e para o qual todas as fontes de erro conhecidas ou potenciais foram pesquisadas e consideradas.

O valor certificado para a pureza do diazepam (fração mássica) com sua incerteza expandida para um nível de confiança de aproximadamente 95 % e fator de abrangência $k = 2$ [4] está discriminado a seguir:

Pureza: (99,96 ± 0,41) %

A incerteza expandida foi calculada pela combinação das contribuições de incerteza-padrão dos estudos de homogeneidade, estabilidade e caracterização [5].

Valor informativo

Valor informativo é um valor não certificado que não atende aos requisitos da ABNT NBR ISO 17034 para a certificação e pode ou não ser fornecido com incerteza associada. Esta incerteza pode refletir apenas a precisão das medições e não incluir todas as fontes de incerteza ou refletir uma falta de concordância estatística suficiente entre diferentes métodos.

Não aplicável.

Rastreabilidade metrológica

O valor certificado para pureza é rastreável à unidade de massa (kg) do Sistema Internacional de Unidades (SI) através de padrões nacionais brasileiros via calibração de balança. A pureza foi derivada pela subtração da massa das impurezas da massa do MRC. O conteúdo de impurezas orgânicas relacionadas e de solventes residuais é rastreável à massa pela separação cromatográfica e determinação de fatores de respostas dos componentes individuais ou calibração com um calibrante rastreável à massa. O conteúdo de água e de impurezas inorgânicas é diretamente rastreável à massa pelo uso de titulação coulométrica Karl Fischer e análise de cinzas por gravimetria, respectivamente. A ressonância magnética nuclear quantitativa de hidrogênio fornece uma medida direta e independente da fração mássica do analito de interesse, calibrada com um padrão interno certificado para pureza (fração mássica).

Método analítico

Este MRC foi submetido a estudos de caracterização, homogeneidade e estabilidade conforme os princípios detalhados em ABNT NBR ISO 17034 [1] e ABNT ISO GUIA 35 [5], sendo as incertezas de medição estimadas conforme o ISO GUIA 35 [5], o Guia para a Expressão da Incerteza de Medição [4] e o Guia Eurachem/Citac CG 4 [6].

A caracterização qualitativa (identidade) do diazepam foi determinada pela combinação dos seguintes métodos: cromatografia gasosa com espectrometria de massas (GC-MS); espectrometria de infravermelho com transformada de

Fourier (FTIR); ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H); ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ^{13}C) e análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN).

GS-MS Equipamento: Cromatógrafo gasoso Agilent 7890A com espectrômetro de massas Agilent 5975C
 Coluna: DB-5 MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm
 Programa: 60-250 $^{\circ}\text{C}$ a 7 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$; 250-300 $^{\circ}\text{C}$ a 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (*hold* 3 min)
 Gás de arraste: hélio Fluxo: 1 mL/min (constante)
 Temp.do injetor: 280 $^{\circ}\text{C}$ Método de injeção: *split* 20:1
 Volume de injeção: 1 μL
 Modo de aquisição: *scan* Programa do *scan*: 50-600 m/z
 Solvent *delay*: 4 min Temp. da fonte: 230 $^{\circ}\text{C}$
 Temp. *transferl.* MS: 250 $^{\circ}\text{C}$ Temp. do quadrupolo: 150 $^{\circ}\text{C}$

FTIR Equipamento: Spectrum Gx
 Método: Transmitância em pastilha de KBr
 Região de varredura: 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} Passo: 1 cm^{-1}
 Resolução: 4 cm^{-1} Nº de varreduras: 16

RMN de ^1H Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker
 Programa de pulso: zg30
 Pulso de 90 $^{\circ}$: 8 μs Frequência ^1H : 500,13 MHz
 Janela espectral: 15 ppm Freq. excitação ^1H : 6,5 ppm
 Tempo de aquisição: 4,37 s *Time domain size*: 65536
 Nº de *scans*: 32 *Pre-scan delay*: 10 μs
 Nº de *dummy scans*: 0 Tempo de espera D1: 1 s
Dwell time: 66,667 μs Temperatura: 297,8 K
 Solvente: CDCl_3 Ganho: automático

RMN de ^{13}C Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker
 Programa de pulso: zgpg30
 Pulso de 90 $^{\circ}$: 15 μs Frequência ^{13}C : 125,77 MHz
 Janela espectral: 236,637 ppm Freq. excitação ^{13}C : 100 ppm
 Tempo de aquisição: 1,10 s *Time domain size*: 65536
 Nº de *scans*: 512 *Pre-scan delay*: 10 μs
 Nº de *dummy scans*: 0 Tempo de espera D1: 0,5 s
Dwell time: 16,8 μs Temperatura: 297,8 K
 Desacoplamento ^1H : WALTZ16 Frequência ^1H : 500,13 MHz
 Pulso desacopl. ^1H : 80 μs Freq. excitação ^1H : 4 ppm
 Solvente: CDCl_3 Ganho: automático

CHN Equipamento: Perkin Elmer CHN – 2400
 Temp. de combustão: 975 $^{\circ}\text{C}$ Temp. de redução: 501 $^{\circ}\text{C}$
 Temp. forno detector: 82,2 $^{\circ}\text{C}$ Pressão: 116,2 mmHg
 Gás de arraste: hélio

A caracterização quantitativa (pureza – fração mássica) do diazepam foi determinada pela combinação de dois métodos independentes: balanço de massa e ressonância magnética nuclear quantitativa de hidrogênio (RMNq de ^1H).

O balanço de massa foi determinado de acordo com a equação 1:

$$\text{Diazepam (fração mássica \%)} = 100\% - \sum \text{impurezas orgânicas relacionadas\%} - \sum \text{água\%} - \sum \text{solventes residuais\%} - \sum \text{impurezas inorgânicas\%}$$

Equação 1

O teor de impurezas orgânicas relacionadas foi determinado por cromatografia gasosa com detector de ionização de chamas (GC-FID) utilizando-se dois equipamentos diferentes. O teor de água foi determinado por titulação coulométrica Karl Fischer (KF). O teor de solventes residuais foi determinado por cromatografia gasosa com espectrometria de massas e amostragem *headspace* (HS-GC-MS). O teor de impurezas inorgânicas foi determinado pelo método de cinzas (CINZAS).

- GC-FID 1** Equipamento: Cromatógrafo gasoso Agilent 7890A
 Coluna: DB-1 MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm
 Program: 200-240 °C a 5 °C/min; 240-285 °C a 4 °C/min; 285-300 °C a 20 °C/min (*hold* 3 min)
 Gás de arraste: hélio Fluxo: 1 mL/min (constante)
 Temp. do injetor: 250 °C Método de injeção: *split* 20:1
 Vol. de injeção: 1 µL Temp. do detector: 320 °C
- GC-FID 2** Equipamento: Cromatógrafo gasoso Agilent 7890A
 Coluna: DB-5 MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm
 Program: 200-240 °C a 5 °C/min; 240-285 °C a 4 °C/min; 285-300 °C a 20 °C/min (*hold* 3 min)
 Gás de arraste: hélio Fluxo: 1 mL/min (constante)
 Temp. do injetor: 250 °C Método de injeção: *split* 20:1
 Vol. de injeção: 1 µL Temp. do detector: 320 °C
- KF** Equipamento: Metrohm 852 Titrando
 Solução analítica: Hydranal® - Coulomat AG
 Solução catolítica: Hydranal® - Coulomat CG
 Eletrodo: Eletrodo metálico Eletrodo gerador: com diafragma
 I (pol): 10 µA Pausa: 60 s
 Ponto de equivalência: 50,0 mV Veloc. de titulação: otimizada
 Critério de parada: desvio relativo Desvio relativo: 5 µg/min
 Tempo de extração: 0 s Temperatura: 25 °C
- HS-GC-MS** Equipamento: Cromatógrafo gasoso Agilent 7890A com espectrômetro de massas Agilent 5975C e amostrador *headspace* Agilent 7697A
 Coluna: DB-624 30 m x 0,32 mm x 1,8 µm
 Programa: 35 °C (*hold* 20 min), 35-80 °C a 5 °C/min, 80-250 °C a 10 °C/min (*hold* 2 min)
 Gás de arraste: hélio Fluxo: 2,5 mL/min (const.)
 Amostrador: *headspace* Método de injeção: *split* 5:1
 Temp. do forno HS: 85 °C Temp. do *loop*: 120 °C
 Temp. *transferline* HS: 125 °C Tempo equilíbrio *vial*: 30 min
 Tempo de injeção: 1 min Tempo do ciclo do GC: 63 min
 Fluxo de purga: 200 mL/min Tempo de purga: 2 min
 Modo de aquisição: *scan*/SIM simultâneo
Solvent delay: 0 min Temp. da fonte: 230 °C
 Temp. *transferline* MS: 250 °C Temp. do quadrupolo: 150 °C
 Programa do *scan*: 29-150 m/z
- CINZAS** Equipamento: Mufla Quimis Q318M25T
 Temperatura: 600 °C Tempo: 3 h
- RMNq de ¹H** Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker
 Programa de pulso: *zgig30*
 Pulso de 90 °: 9.36 µs Freqüência ¹H: 500,13 MHz
 Janela espectral: 20 ppm Freq. excitação ¹H: 6 ppm
 Tempo de aquisição: 2,56 s *Time domain size*: 51200
 Nº de *scans*: 16 *Pre-scan delay*: 10 µs
 Nº de *dummy scans*: 4 Tempo de espera D1: 22 s
Dwell time: 50 µs Temperatura: 297,8 K
 Desacoplamento ¹³C: GARP Freqüência ¹³C: 125,77 MHz
 Pulso desacopl. ¹³C: 70 µs Freq. excitação ¹³C: 100 ppm
 Solvente: DMSO-d6 Padrão interno: ácido benzoico
 Ganho: automático *Line broadening*: 0,30 Hz
 Correção de fase: manual Correção linha de base: manual
 Integração: manual

O estudo de homogeneidade foi conduzido para as impurezas presentes no MRC, descritas na equação 1, usando os métodos descritos.

O estudo de estabilidade foi conduzido para as impurezas orgânicas relacionadas e água, descritas na equação 1, bem como para os solventes residuais, quando presentes, novamente usando os métodos descritos.

Subcontratação

Não aplicável.

Instruções para uso

O MRC não requer secagem antes de seu uso. O MRC somente deve ser aberto após atingir a temperatura de manuseio descrita neste certificado. A alíquota mínima que deve ser utilizada é de 2 mg. O certificado não terá valor caso o MRC seja danificado, contaminado, alterado, ou ainda se for utilizada uma quantidade inferior à alíquota mínima.

O MRC deve ser rapidamente manuseado na faixa de temperatura de 18-25 °C e umidade relativa de 30-70%. Após cada uso, o MRC deve ser bem fechado e armazenado tal como recomendado neste certificado.

O valor de propriedade certificado, com sua incerteza associada, permanece válido quando o MRC é transportado, armazenado e manuseado nas condições estabelecidas neste certificado.

Do melhor do nosso conhecimento, a estabilidade do MRC não é afetada após períodos curtos de manuseio e uso nas condições de manuseio descritas neste certificado. No entanto, o Inmetro não pode ser responsabilizado por quaisquer alterações do material que ocorram durante o manuseio e armazenamento nas dependências do cliente após a abertura do frasco contendo o MRC.

Transporte e armazenagem

O MRC deve ser armazenado na faixa de temperatura de 18-25 °C, umidade relativa de 30-70% e protegido da luz.

O MRC deve ser transportado em temperatura não superior a 40 °C. Se o transporte ocorrer em temperatura entre 25,1-40 °C, ele deverá ser realizado em até 4 semanas. Se o transporte ocorrer em temperatura igual ou inferior a 25 °C, não há restrições de tempo para sua realização.

Todas as informações referentes ao transporte e segurança estão contidas na FISPQ (Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos), disponível no endereço eletrônico (www.inmetro.gov.br).

Atenção! Este MRC contém substância sujeita a controle especial no Brasil e a regulamentação sanitária vigente deve ser atendida em relação ao seu transporte.

Prazo de validade

O **MRC 8724.0001** é válido até **31 de julho de 2025**.

Este MRC deve ser manuseado e armazenado de acordo com as instruções contidas neste certificado. O certificado não terá valor caso o MRC seja danificado, contaminado ou alterado.

O Inmetro mantém um programa de monitoramento de todos os MRC. Qualquer alteração no valor certificado durante o prazo de validade será comunicada ao usuário.

Atribuições	Nomes
Chefe da Divisão de Metrologia Química	Janaína Marques Rodrigues Caixeiro
Chefe do Laboratório de Análise Orgânica	Eliane Cristina Pires do Rego
Responsável pelas medições analíticas	Rodrigo Borges (certificação) Waldemar Souza (monitoramento)
Responsáveis pela avaliação dos resultados	Rodrigo Borges Julio Jablonski Amaral Wagner Wollinger Eliane Cristina Pires do Rego

Observações

Este certificado cancela e substitui o certificado DIMCI 0114/2022 emitido em 25/02/2022.

Histórico de revisão

24/05/2023: Revalidação com aumento do prazo de validade.

23/02/2022: Recertificação do lote com alteração do valor da incerteza e atualização das referências.

30/04/2021: Revisão editorial para emissão de certificado eletrônico.

Referências

- [1] ABNT NBR ISO 17034:2017, Requisitos gerais para a competência de produtores de material de referência.
- [2] ABNT NBR ISO/IEC 17025:2017, Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração.
- [3] ABNT ISO GUIA 31:2017, Materiais de referência - Conteúdo de certificados, rótulos e documentação associada.
- [4] Avaliação de dados de medição – Guia para a expressão de incerteza de medição – GUM 2008. Tradução da 1ª edição de 2008 da publicação *Evaluation of measurement data – Guide to expression of uncertainty in measurement – GUM 2008*, do BIPM. Duque de Caxias – RJ, 2012. Publicado pelo Inmetro.
- [5] ABNT ISO GUIA 35:2020, Materiais de referência — Guia para caracterização e avaliação da homogeneidade e estabilidade.
- [6] EURACHEM/CITAC GUIDE CG 4. Quantifying uncertainty in analytical measurement. 3.ed. London, 2012. 133 p.

Inmetro – Av. Nossa Senhora das Graças, 50 – Xerém – Duque de Caxias – RJ – Brasil – CEP: 25250-020 Dimci – Tel: (21) 2679 9077/9210 – e-mail: mrc-solicitacao@inmetro.gov.br



DOCUMENTO ASSINADO ELETRONICAMENTE COM FUNDAMENTO NO ART. 6º, § 1º, DO [DECRETO Nº 8.539, DE 8 DE OUTUBRO DE 2015](#) EM 02/06/2023, ÀS 11:40, CONFORME HORÁRIO OFICIAL DE BRASÍLIA, POR

ELIANE CRISTINA PIRES DO REGO
Chefe do Laboratório de Análise Orgânica



DOCUMENTO ASSINADO ELETRONICAMENTE COM FUNDAMENTO NO ART. 6º, § 1º, DO [DECRETO Nº 8.539, DE 8 DE OUTUBRO DE 2015](#) EM 06/06/2023, ÀS 10:53, CONFORME HORÁRIO OFICIAL DE BRASÍLIA, POR

JANAINA MARQUES RODRIGUES CAIXEIRO
Chefe da Divisão de Metrologia Química e Térmica

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.inmetro.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1524253** e o código CRC **B0921BAA**.

