



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

# *Certificado de Material de Referência*

**DIMCI 1562/2016d**

**Número do Certificado**

***Identificação do item***

Material de Referência Certificado (MRC) de Flunitrazepam

***Unidade produtora***

Divisão de Metrologia Química (Dquim)

***Numeração do lote***

MRC 8723.0001

***Código do serviço***

8723

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

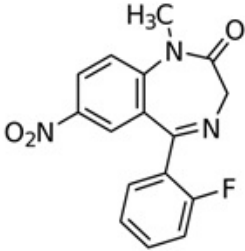
***Declaração***

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.

***Descrição e preparação do MRC***

Este Material de Referência Certificado (MRC) consiste em um pó cristalino amarelo claro (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:	Flunitrazepam	Fórmula estrutural
Sinônimos:	Flunidazepam Fluridrazepam 5-(2-Fluorofenil)-1,3-diidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 7-Nitro-1-metil-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona 5-(2-Fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1,3-diidrobenzo[e][1,4]diazepin-2-ona Narcozep; Rohypnol; Silece; Rohydorm	
Fórmula molecular:	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
Massa molecular:	313,3 g/mol	
Número CAS:	1622-62-4	

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 flunitrazepam 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 flunitrazepam (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: (99,82 ± 0,37) %**

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 possui rastreabilidade metrológica ao mol, unidade de quantidade de matéria do Sistema Internacional de Unidades (SI). A rastreabilidade foi estabelecida pela caracterização por balanço de massas e RMNq. O balanço de massas é um procedimento de medição primário e a A RMNq é um procedimento de medição primário de razões. Foi utilizado na RMNq como padrão interno rastreável ao SI o MRC de ácido benzoico do NIST (SRM 350b). O preparo gravimétrico das amostras com rastreabilidade metrológica ao kg, unidade de massa do SI, garantiu uma cadeia ininterrupta de calibrações.

### Método analítico

Este MRC foi submetido a estudos de caracterização, homogeneidade e estabilidade conforme os princípios detalhados nos guias ABNT NBR ISO 17034 [1] e ISO GUIDE 35 [5], sendo as incertezas de medição estimadas conforme guia ISO GUIDE 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 flunitrazepam foi determinada pela combinação dos seguintes métodos: cromatografia gasosa com espectrometria de massas (GC-MS) - incluindo estudo de coeluição com um MRC de flunitrazepam fornecido pelo Instituto Nacional de Metrologia da Austrália (D882); espectrometria de infravermelho com

transformada de Fourier (FTIR); ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ); ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) 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  $\mu\text{m}$   
 Programa: 60-250 °C a 7 °C/min; 250-300 °C a 20 °C/min (hold 3 min)  
 Gás de arraste: hélio Fluxo: 1 mL/min (constante)  
 Temp.do injetor: 280 °C Método de injeção: *split* 20:1  
 Volume de injeção: 1  $\mu\text{L}$   
 Modo de aquisição: *scan* Programa do *scan*: 50-600 m/z  
 Solvent delay: 4 min Temp. da fonte: 230 °C  
 Temp. *transferl.* MS: 250 °C Temp. do quadrupolo: 150 °C

**FTIR** Equipamento: Spectrum Gx  
 Método: Transmitância em pastilha de KBr  
 Região de varredura: 4000  $\text{cm}^{-1}$  a 600  $\text{cm}^{-1}$  Passo: 1  $\text{cm}^{-1}$   
 Resolução: 4  $\text{cm}^{-1}$  Número de varreduras: 16

**RMN de  $^1\text{H}$**  Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker  
 Programa de pulso: *zg30*  
 Pulso de 90°: 8  $\mu\text{s}$  Frequência  $^1\text{H}$ : 500,13 MHz  
 Janela espectral: 15 ppm Freq. excitação  $^1\text{H}$ : 6,5 ppm  
 Tempo de aquisição: 4,37 s *Time domain size*: 65536  
 Número de *scans*: 32 *Pre-scan delay*: 10  $\mu\text{s}$   
 Núm. de *dummy scans*: 0 Tempo de espera D1: 1 s  
*Dwell time*: 66,667  $\mu\text{s}$  Temperatura: 297,8 K  
 Solvente:  $\text{CDCl}_3$  Ganho: automático

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker  
 Programa de pulso: *zpgg30*  
 Pulso de 90°: 15  $\mu\text{s}$  Frequência  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz  
 Janela espectral: 236,637 ppm Freq. excitação  $^{13}\text{C}$ : 100 ppm  
 Tempo de aquisição: 1,10 s *Time domain size*: 65536  
 Número de *scans*: 512 *Pre-scan delay*: 10  $\mu\text{s}$   
 Núm. de *dummy scans*: 0 Tempo de espera D1: 0,5 s  
*Dwell time*: 16,8  $\mu\text{s}$  Temperatura: 297,8 K  
 Desacoplamento  $^1\text{H}$ : WALTZ16 Frequência  $^1\text{H}$ : 500,13 MHz  
 Pulso desacopl.  $^1\text{H}$ : 80  $\mu\text{s}$  Freq. excitação  $^1\text{H}$ : 4 ppm  
 Solvente:  $\text{CDCl}_3$  Ganho: automático

**CHN** Equipamento: Perkin Elmer CHN – 2400  
 Temp. de combustão: 975 °C Temp. de redução: 501 °C  
 Temp. forno detector: 82,2 °C Pressão: 116,2 mmHg  
 Gás de arraste: hélio

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

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

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

#### 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  
 Programa: 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  
 Programa: 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 Titrand  
 Solução anolítica: 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 <sup>1</sup>H** Equipamento: Espectrômetro de RMN 500 MHz modelo Avance III HD Bruker  
 Programa de pulso: *zgig30*  
 Pulso de 90°: 9.1 µs Frequência <sup>1</sup>H: 500,13 MHz  
 Janela espectral: 20 ppm Freq. excitação <sup>1</sup>H: 6 ppm  
 Tempo de aquisição: 2,56 s *Time domain size*: 51200  
 Número de *scans*: 16 *Pre-scan delay*: 10 µs  
 Núm. de *dummy scans*: 4 Tempo de espera D1: 24 s  
*Dwell time*: 50 µs Temperatura: 297,8 K  
 Desacoplamento <sup>13</sup>C: GARP Frequência <sup>13</sup>C: 125,77 MHz  
 Pulso desacopl. <sup>13</sup>C: 70 µs Freq. excitação <sup>13</sup>C: 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 3 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 ([http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/formularios/form\\_mrc.asp](http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/formularios/form_mrc.asp)).

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 8723.0001** 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.

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

### **Observações**

Este certificado cancela e substitui o certificado **DIMCI 1562/2016c** emitido em 06/06/2023.

**Histórico de revisão**

07/11/2024: Revisão do texto sobre rastreabilidade metrológica para informar o padrão interno utilizado.

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

15/02/2022: Revalidação com aumento do prazo de validade, atualização das referências.

30/04/2021: Revisão editorial para emissão do 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 07/11/2024, ÀS 20:11, CONFORME HORÁRIO OFICIAL DE BRASÍLIA, POR

WAGNER WOLLINGER

Chefe do Laboratório de Análise Orgânica, Substituto(a)



DOCUMENTO ASSINADO ELETRONICAMENTE COM FUNDAMENTO NO ART. 6º, § 1º, DO [DECRETO Nº 8.539, DE 8 DE OUTUBRO DE 2015](#) EM 11/11/2024, ÀS 15:29, CONFORME HORÁRIO OFICIAL DE BRASÍLIA, POR

JANAINA MARQUES RODRIGUES CAIXEIRO

Chefe da Divisão de Metrologia Química

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](https://sei.inmetro.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1951925** e o código CRC **67E12CAE**.

