

FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia
Brasileira,
6ª edição

Volume II – Monografias

Insumos Farmacêuticos e Especialidades

Brasília
2019

ALOPURINOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de $C_5H_4N_4O$.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução padrão.

B. Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar em gral quantidade de pó equivalente a 50 mg de alopurinol com 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 *M*. Filtrar, acidificar o filtrado com ácido acético *M* e deixar em repouso durante 10 a 15 minutos. Filtrar, lavar o precipitado com porções de 3 mL de álcool etílico absoluto e, em seguida, com 4 mL de éter etílico anidro. Secar sob corrente de ar por 15 minutos e dessecar em estufa a 105 °C por três horas. No espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo, disperso em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observados no espectro de alopurinol SQR, preparado de maneira idêntica.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (5.1.1). Cumpre o teste.

Teste de dureza (5.1.3.1). Cumpre o teste.

Teste de friabilidade (5.1.3.2). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (5.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (5.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 *M*, 900 mL.

Aparelhagem: pás, 75 rpm.

Tempo: 45 minutos.

Procedimento: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,01 *M* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_4N_4O$ dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de alopurinol SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada conforme descrito a seguir. Transferir 20 mg de alopurinol SQR para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de 5 mL de hidróxido de sódio 0,1 *M*. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos, agitar mecanicamente por mais 10 minutos e completar o volume com o *Meio de dissolução*. Diluir sucessivamente com o mesmo meio até concentração adequada.

Tolerância: no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada de $C_5H_4N_4O$ se dissolvem em 45 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250

mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de um volume de álcool metílico e nove volumes de fosfato de potássio monobásico a 0,125% (p/v).

Eluente B: mistura de três volumes de álcool metílico com sete volumes de fosfato de potássio monobásico a 0,125% (p/v).

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

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 30	100 → 0	0 → 100	gradiente linear

Solução (1): agitar, com auxílio de banho de ultrassom, quantidade de pó dos comprimidos equivalente a 0,1 g de alopurinol com 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante um minuto. Em seguida, diluir para balão volumétrico de 200 mL com o *Eluente A* e filtrar.

Solução (2): diluir um volume da *Solução (1)* para 100 volumes com o *Eluente A*. Diluir 1 mL dessa solução para 10 mL com o *Eluente A*.

Solução (3): dissolver, em *Eluente A*, 10 mg de 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza A*) SQR, 5 mg de 5-formilamino-1*H*-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza B*) SQR, 5 mg de 5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (*Alopurinol impureza C*) SQR, 5 mg de etil 5-amino-1*H*-pirazol-4-carboxilato (*Alopurinol impureza D*) SQR e 5 mg de etil 5-(formilamino)-1*H*-pirazol-4-carboxilato (*Alopurinol impureza E*) SQR. Adicionar 20 mL da *Solução (1)* e diluir, imediatamente, para 100 mL com *Eluente A*. Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL utilizando o mesmo solvente.

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. Nas condições descritas para o teste, os tempos de retenção relativos são cerca de 0,55 para *Alopurinol impureza A*, 0,79 para *Alopurinol impurezas B e C*, 1,0 para alopurinol, 3,39 para *Alopurinol impureza D* e 3,61 para *Alopurinol impureza E*. O teste somente é válido se a resolução entre os picos correspondentes à *Alopurinol impureza A* e ao alopurinol é, no mínimo, 3,0.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1), (2) e (3)*. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, cinco vezes o tempo de retenção do alopurinol. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área sob qualquer pico correspondente à *Alopurinol impureza A* não é maior que a área sob o pico correspondente obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,2%); a área sob qualquer pico duplo não resolvido correspondente às *Alopurinol impurezas B e C* não é maior que a área sob o pico duplo correspondente obtido no cromatograma da *Solução (3)* (0,2%); a área sob qualquer um dos picos correspondentes à *Alopurinol impureza D* ou à *Alopurinol impureza E* não é maior que a área sob os picos correspondentes obtidos no cromatograma da *Solução (3)* (0,1%); a área sob qualquer outro pico secundário não é maior que a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,1%); a soma das áreas sob qualquer pico secundário não é maior que três vezes a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,3%). Não considerar qualquer pico com área menor que 0,2 vezes a área sob o pico relativo ao alopurinol no cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2). Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de alopurinol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, deixar em banho de ultrassom ou agitar mecanicamente durante 15 minutos. Completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de $C_5H_4N_4O$ nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando $A(1\%, 1\text{ cm}) = 563$, em 250 nm.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.