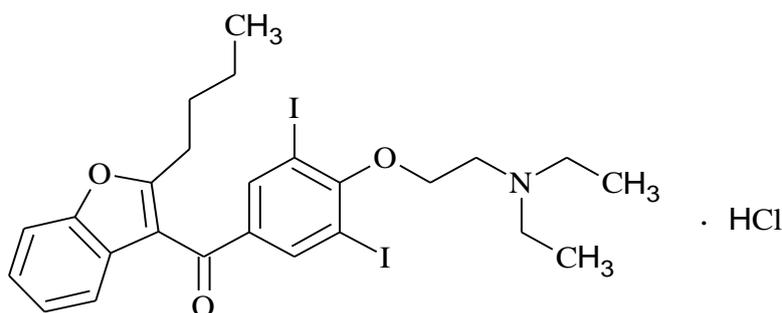


CLORIDRATO DE AMIODARONA*Amiodaroni hydrochloridum*

$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$; 681,77

cloridrato de amiodarona; 00700

Cloridrato de (2-butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(diethylamino) etoxi]-3,5-diiodofenil]-metanona (1:1)
[19774-82-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$, em relação à substância dessecada.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó fino, cristalino, branco ou quase branco.

Solubilidade. Praticamente insolúvel em água, solúvel em álcool metílico, ligeiramente solúvel em álcool etílico.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 159 °C a 163 °C, com decomposição.

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de amiodarona SQR, preparado de maneira idêntica.

B. No espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em álcool metílico, há máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de cloridrato de amiodarona SQR, preparado de maneira idêntica.

C. A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

D. Satisfaz às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

ENSAIOS DE PUREZA

Aspecto da preparação. A preparação a 5% (p/v) em álcool metílico é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

pH (5.2.19). 3,2 a 3,8. Determinar em solução preparada como descrito a seguir. Dissolver 1,25 g da amostra em água aquecida a 80 °C. Resfriar, completar o volume para 25 mL com água e homogeneizar.

Absorção de luz. A absorvância da solução a 0,002% (p/v) em álcool metílico, medida em 242 nm, está compreendida entre 1,03 e 1,05.

Substâncias relacionadas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF₂₅₄, como suporte, e mistura de ácido fórmico, álcool metílico e cloreto de metileno (5:10:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas e mantidas ao abrigo da luz direta, descritas a seguir.

Solução (1): dissolver 1 g da amostra em cloreto de metileno, completar para 10 mL com o mesmo solvente e homogeneizar, obtendo solução a 100 mg/mL.

Solução (2): diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 5 mg/mL.

Solução (3): dissolver 25 mg de cloridrato de amiodarona SQR em cloreto de metileno, completar para 5 mL com o mesmo solvente e homogeneizar, obtendo solução a 5 mg/mL.

Solução (4): diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,5 mg/mL.

Solução (5): diluir 5 mL da *Solução (4)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,25 mg/mL.

Solução (6): dissolver 10 mg de cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina em 50 mL de cloreto de metileno. Diluir 1 mL para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,02 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%), e no máximo uma mancha é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,25%). Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio SR, em seguida com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) e examinar imediatamente. Qualquer mancha correspondente ao cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (6)* (0,02%).

Impurezas orgânicas voláteis. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por ionização de chamas; coluna de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, com fase estacionária de 35% de difenilpolissiloxano (0,25 µm de espessura); coluna operada com a seguinte programação: 40 °C, rampa de 40 °C a 200 °C com taxa de aquecimento de 15 °C por minuto. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 250 °C, respectivamente; utilizar hidrogênio como gás de arraste, com pressão de 85 kPa na cabeça da coluna.

Solução (1): transferir 0,3 g da amostra e 5 mL de dimetilsulfóxido para frasco de amostragem tipo *headspace* de 10 mL contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Solução (2): pesar 1 g de cloreto de metileno e diluir a 0,02% (p/v) (200 ppm) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Solução (3): pesar 1 g de tolueno e diluir a 0,02% (p/v) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Tampar os frascos de amostragem tipo *headspace* com tampa de politetrafluoretileno e lacre de alumínio. Aquecer as amostras a 80 °C por 60 minutos.

Procedimento: injetar 1 µL da fase vapor de cada solução, registrar as áreas de cada pico. O tempo de retenção do tolueno é de aproximadamente 2,5 minutos; a resolução entre os picos de cloreto de metileno e de tolueno é de, no mínimo, 2; o desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados, para ambos solventes, é de, no máximo, 15%. As áreas relativas ao cloreto de metileno e tolueno na *Solução (1)* não são superiores às áreas para os padrões de cloreto de metileno da *Solução (2)* e tolueno da *Solução (3)*.

Iodetos. Preparar, simultaneamente, as soluções descritas a seguir.

Solução (1): adicionar 1,5 g da amostra a 40 mL de água aquecida a 80 °C e agitar até completa dissolução. Esfriar à temperatura ambiente e diluir para 50 mL com água.

Solução (2): a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por quatro horas.

Solução (3): a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodeto de potássio a 0,00882% (p/v), 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por quatro horas.

Medir as absorvâncias da *Solução (2)* e da *Solução (3)* em 420 nm (5.2.14), utilizando, para o ajuste do zero, mistura de 15 mL da *Solução (1)* e 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, diluída para 25 mL com água. A absorvância da *Solução (2)* não é maior que a metade da absorvância da *Solução (3)*. No máximo 0,015% (150 ppm).

Metais pesados (5.3.2.3). Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

Perda por dessecação (5.2.9.1). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar, sob pentóxido de fósforo, em estufa a 50 °C, sob pressão reduzida, não superior a 0,3 kPa, por quatro horas. No máximo 0,5%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

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

Empregar um dos métodos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver cerca de 0,5 g da amostra, pesada com exatidão, em 40 mL de ácido acético glacial. Adicionar 10 mL de acetato mercúrico a 5% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 68,177 mg de $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$.

B. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, com exatidão, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em álcool metílico. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em álcool metílico, até concentração de 0,0008% (p/v). Preparar solução de cloridrato de amiodarona SQR na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando álcool metílico para ajuste do zero. Calcular o teor de $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ na amostra a partir das leituras obtidas.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura de, no máximo, 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico e antianginoso.