

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CLORHIDRATO DE ONDANSETRÓN

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 122060)

Clorhidrato de (\pm) 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-4*H*-carbazol-4-ona, dihidrato.

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P. Mol.: 365,85

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Contenido de agua: 10,2 % (determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,33).

Determinado por coulombimetría.

Equipo: coulombímetro Metrohm, modelo Titrand 851.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,01 mg/ml.

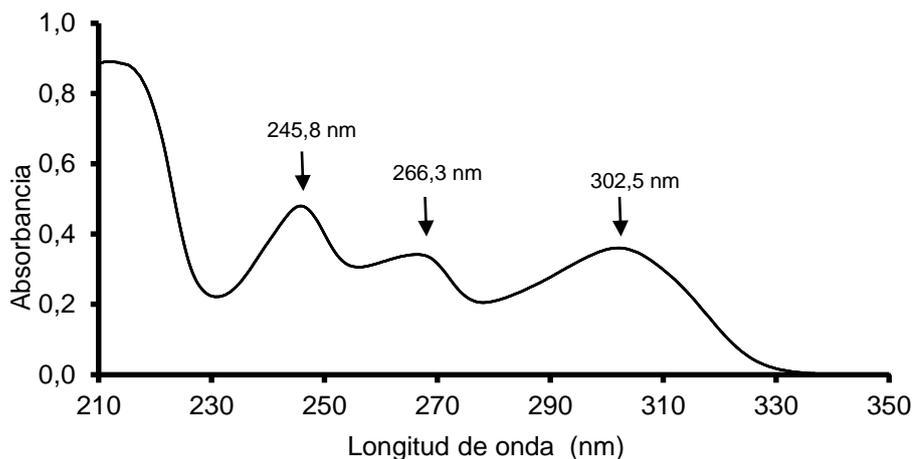
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".
 Concentración de la solución: 0,02 mg/ml.

λ : 245,8 nm.

A = 0,929 (determinaciones efectuadas: 8; desviación estándar: 0,002).

λ : 266,3 nm.

A = 0,667 (determinaciones efectuadas: 8; desviación estándar: 0,002).

λ : 302,5 nm.

A = 0,709 (determinaciones efectuadas: 8; desviación estándar: 0,001).

Nota: la lectura de cada solución se realizó entre los 5 y los 15 minutos de su preparación.

Límite de impureza B por cromatografía en capa delgada:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Fase fija: cromatofolio de gel de sílice 60 F 254, 10 x 20 cm, Merck art. 5735.

Fase móvil: cloroformo – acetato de etilo – metanol – amoníaco concentrado (90:50:40:2).

Disolvente: etanol – metanol – amoníaco concentrado (100:100:0,5).

Volumen sembrado de las soluciones: 20 μ l.

Sustancia A (muestra): Clorhidrato de Ondansetrón.

Concentración de la solución A₁: 12,5 mg/ml.

Cantidad sembrada a₁: 250 μ g.

Concentración de la solución A₂: 0,05 mg/ml.

Cantidad sembrada a₂: 1,0 μ g.

Concentración de la solución A₃: 0,025 mg/ml.

Cantidad sembrada a₃: 0,5 μ g.

Solución B (resolución): Ondansetrón para aptitud del sistema CRS EP Lote 2.0. Contiene impurezas A y B.

- Impureza A: (3*RS*)-3-[(dimetilamino)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.
 - Impureza B: 6,6'-metilenbis[(3*RS*)-9-metil-3-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.
- Concentración de la solución de resolución: 12,5 mg/ml.
Cantidad sembrada b: 250 µg.

Condiciones de desarrollo: cámara con recubrimiento interno y saturación de 1 hora y 30 minutos.

Corrida de 17 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: luz ultravioleta.

Resultado:

Rf de la mancha principal: 0,54.

Rf de las soluciones diluidas: 0,55.

Para las cantidades sembradas a₂, a₃ y b se detectan las manchas correspondientes.

Para la cantidad sembrada a₁ se detecta la mancha principal y además se detecta una mancha secundaria de Rf ≈ 0,43 que se corresponde con el Rf de la impureza B, de intensidad similar a a₃, es decir aproximadamente 0,2 %.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Phenomenex Luna CN; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 µm.

Longitud de onda: 216 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución de pH 5,4 y acetonitrilo (80:20).

Solución de pH 5,4: pesar aproximadamente 2,8 g de fosfato diácido de sodio monohidratado y disolver con agua destilada. Ajustar a pH 5,4 con hidróxido de sodio 1 N, diluir a 1 litro con el mismo disolvente y homogeneizar.

Disolvente y blanco: fase móvil.

Flujo: 1,8 ml/minuto.

Muestra: Clorhidrato de Ondansetrón.

Concentración de la muestra: ~ 0,5 mg/ml.

Testigos:

- Impureza A: (3*RS*)-3-[(dimetilamino)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.

- Impureza E: 1*H*-imidazol.

- Impureza F: 2-metil-1*H*-imidazol.

- Impureza G: (3*RS*)-3-[(1*H*-imidazol-1-il)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.

Solución para identificación de picos:

Concentración de la solución: ~ 0,0025 mg/ml de cada impureza.

Preparación de la solución: pesar exactamente alrededor de 1,25 mg de cada impureza, transferir a un matraz aforado de 50 ml y agregar 2 ml de acetonitrilo para disolver. Completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Ondansetrón para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea Lote 1.4. Contiene Ondansetrón + impureza C + impureza D:

- Impureza C: 9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.
- Impureza D: 9-metil-3-metilen-1,2,3,9-tetrahidro-4*H*-carbazol-4-ona.

Preparación de la solución de aptitud del sistema: pesar exactamente alrededor de 5 mg de Ondansetrón para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea, transferir a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: ~ 0,0025 mg/ml de impureza D + 0,005 mg/ml de Clorhidrato de Ondansetrón.

Preparación de la solución: pesar exactamente alrededor de 1,5 mg de impureza D y 3 mg Clorhidrato de Ondansetrón, transferir a un matraz aforado de 50 ml, agregar 2 ml de acetonitrilo, disolver, completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 25 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 12.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5.

Resultado: se detecta la presencia de siete impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza E	3,6	nd
Impureza F	4,0	nd
Impureza desconocida	5,1	0,004
Impureza C	7,0	nd
Impureza D	8,7	0,008
Impureza desconocida	11,0	0,004
Impureza desconocida	11,9	0,006
Impureza desconocida	13,0	0,007
Impureza desconocida	18,2	0,004
Impureza desconocida	20,0	0,012
Impureza A	21,1	nd
Impureza G	21,8	nd
Ondansetrón	27,1	pico principal

nd: no detectable.

Impurezas totales estimadas: 0,05 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,31 moles % (determinaciones efectuadas 6; coeficiente de variación: 0,22 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 165 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 175,6 °C (determinaciones efectuadas: 6).

Valoración: 100,4 %; calculado sobre la sustancia anhidra (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,33 %).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

Disolvente de la muestra: 50 ml de ácido acético glacial + 3 ml de anhídrido acético.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo de referencia: Ag/AgCl.

Electrodo indicador de vidrio.

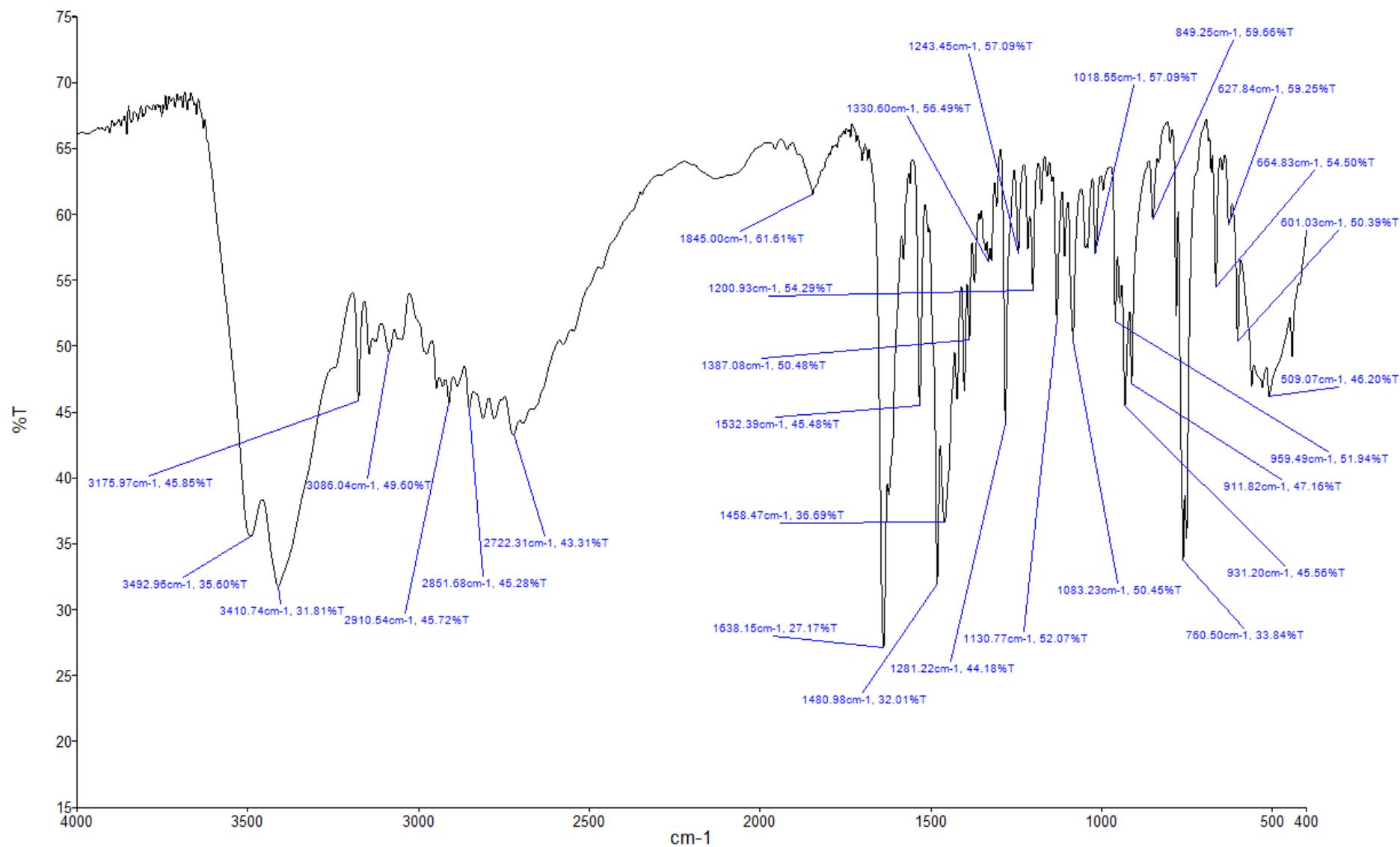
Tiempo de agitación: 2 minutos.

Efectuar las correcciones por blancos tanto para la valoración de la solución titulante como así también para la valoración de la sustancia.

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Clorhidrato de Ondansetrón está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Clorhidrato de Ondansetrón – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina