

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

RISPERIDONA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 123064)

3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4*H*-pirido[1,2- α]pirimidin-4-ona.

C₂₃H₂₇FN₄O₂

P. Mol.: 410,49

Descripción: polvo blanco fino.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

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

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,13 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,15).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

Rango de fusión: 170,3 – 171,5 °C (promedio de 9 determinaciones).

Realizado sobre la sustancia previamente secada al vacío sobre gel de sílice durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 160 °C a una velocidad de calentamiento de 1°C/min.

Equipo: Stanford Research Systems, Optimelt, modelo MPA 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

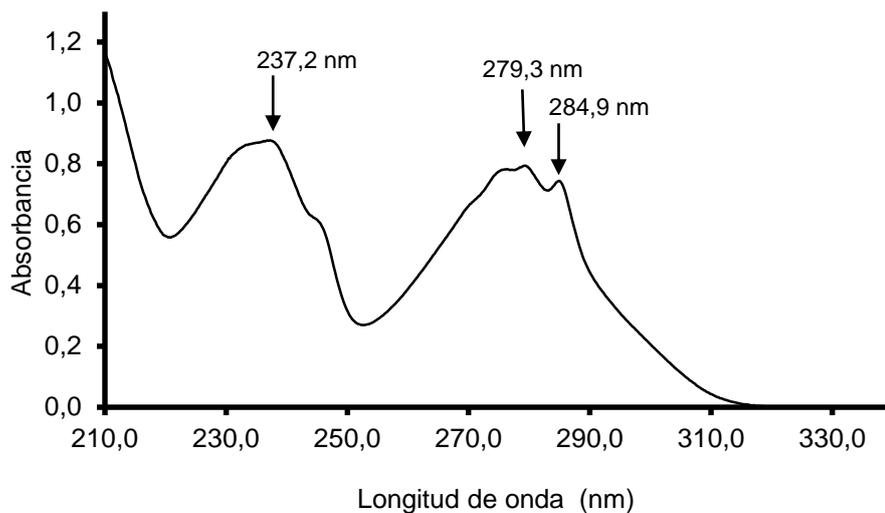
Concentración de la solución: 0,03 mg/ml.

Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5..

Barrido UV entre 210 y 340 nm, efectuado con velocidad lenta.
Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem “Espectro de absorción ultravioleta”.

λ : 237,2 nm.

A = 0,845 (determinaciones efectuadas: 11; desviación estándar: 0,004).

λ : 279,3 nm.

A = 0,763 (determinaciones efectuadas: 11; desviación estándar: 0,004).

Nota: la lectura de cada solución se realizó dentro de los 15 minutos de su preparación.

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 C18 (3); longitud: 10,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 3,0 μ m.

Longitud de onda: 260 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: mezclas variables de Solución A y B.

Solución A: solución de acetato de amonio al 0,5 % p/v.

B: metanol.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo

minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0 – 2	70	30
2 – 17	70 \rightarrow 30	30 \rightarrow 70
17 – 22	30	70.

Disolvente y blanco: metanol.

Flujo: 1,5 ml/minuto.

Muestra: Risperidona.

Concentración de la muestra: ~ 10,0 mg/ml.

Testigos:

Risperidona para aptitud del sistema CRS EP Lote 6.0. Contiene Risperidona + impurezas A, B, C, D y E.

- Impureza A: 3-[2-[4-[(*E*)-2,4-difluorofenil](hidroxi-imino)metil]piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
- Impureza B: 3-[2-[4-[(*Z*)-2,4-difluorofenil](hidroxi-imino)metil]piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
- Impureza C: (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
- Impureza D: 3-[2-[4-(5-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
- Impureza E: (6*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

Preparación de la solución de aptitud del sistema: pesar exactamente alrededor de 10 mg de Risperidona para aptitud del sistema, disolver en 1 ml de disolvente y homogeneizar.

Impureza K CRS EP Lote 3.0: 3-[2-[4-(1,2-bencisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (desfluororisperidona).

Preparación de la solución de impureza K: disolver el contenido de un vial en 1 ml de disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Risperidona.

Concentración: ~ 0,025 mg/ml.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 10 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 12.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 6.

Resultado: se detecta la presencia de ocho impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	6,3	0,001
Impureza desconocida	9,9	0,001
Impureza B	12,6	nd
Impureza C	13,5	0,011
Impureza desconocida	13,7	0,001
Impureza K	14,2	nd
Impureza desconocida	14,7	0,002
Risperidona	15,8	pico principal
Impureza desconocida	18,7	0,005
Impureza desconocida	20,3	0,007
Impureza desconocida	23,3	0,010

nd: no detectable.

Impurezas totales estimadas: 0,04 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,90 moles % (determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,02 %).

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: 155 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 170,4 °C.

Valoración: 100,2 %; calculado sobre la sustancia seca (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,34 %).

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

Patrón primario: biftalato de potasio.

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

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

Electrodo de referencia: Ag/ClAg.

Electrodo indicador de vidrio.

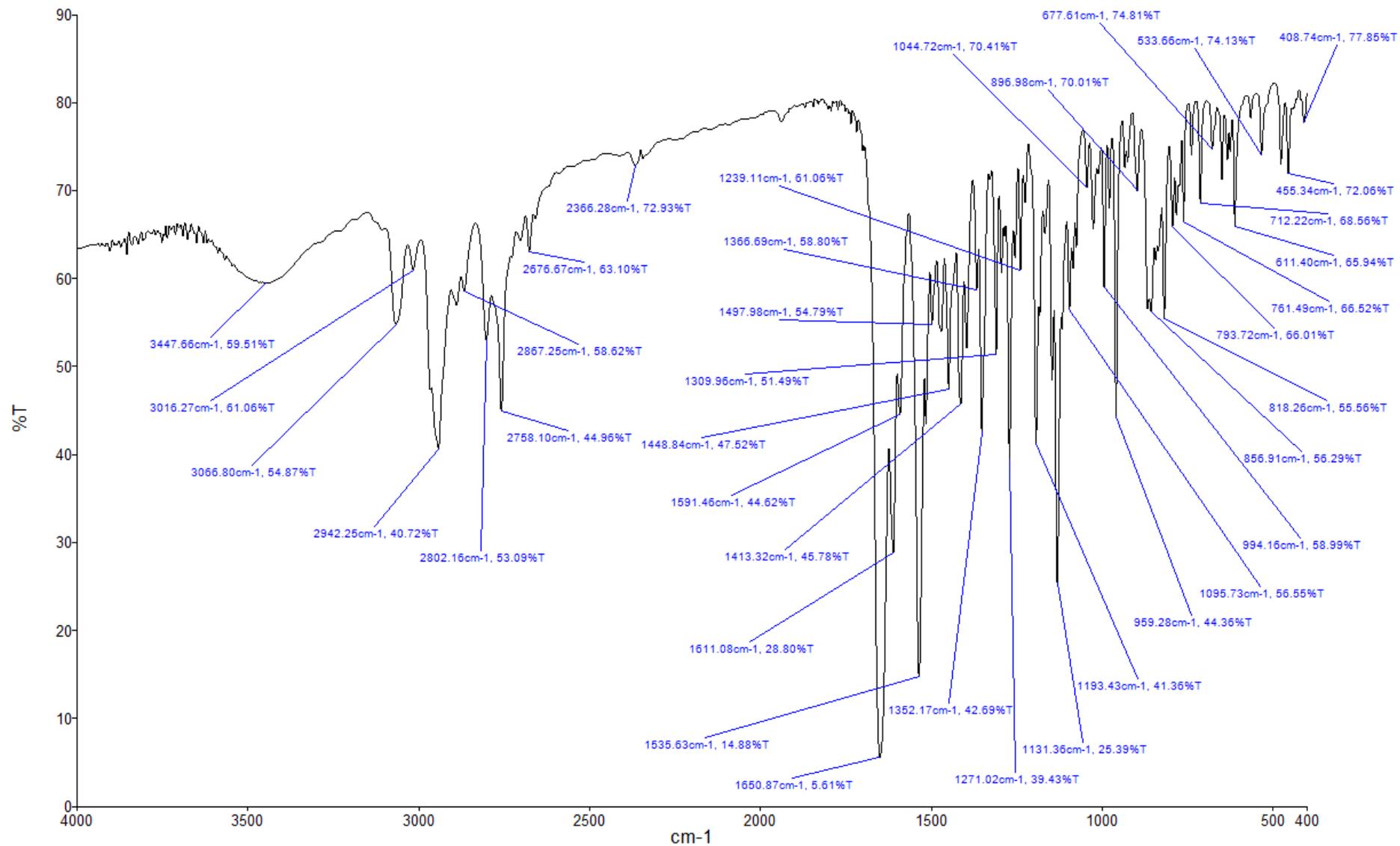
Electrodo combinado: solvotrode, Metrohm 6.0229.100.

Tiempo de agitación: 2 minutos.

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 $5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Risperidona 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.



Risperidona – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina