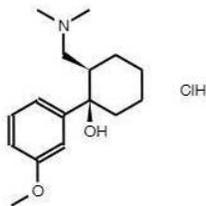


TRAMADOL, CLORHIDRATO DE



$C_{16}H_{26}ClNO_2$ PM: 299,8 36282-47-0

Definición - Clorhidrato de Tramadol es Clorhidrato de (1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol. Debe contener no menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{16}H_{26}ClNO_2$, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

Caracteres generales - Polvo cristalino blanco o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y metanol; muy poco soluble en acetona.

Sustancias de referencia

Clorhidrato de Tramadol SR-FA.

Impureza A de Tramadol SR-FA: (1*RS*,2*SR*)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol).

Impureza E de Tramadol SR-FA (2*RS*)-2-[(Dimetilamino)metil]-ciclohexan-1-ona.

CONSERVACIÓN

En envases perfectamente cerrados.

ENSAYOS

Identificación

A - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

B - Debe responder a los ensayos para *Cloruros* <410>.

Apariencia de solución <22>

La solución es límpida e incolora.

Determinación de agua <120>

Titulación volumétrica directa. No más de 0,5 %.

Determinación de la rotación óptica <170>

Rotación óptica: entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.

Solución muestra: pesar exactamente alrededor de 1,0 g de Clorhidrato de Tramadol, transferir a un matraz aforado de 20 mL, disolver y completar a volumen con agua.

Determinación del punto de fusión <260>

Entre 180°C y 184°C .

Determinación del residuo de ignición <270>

No más de 0,1 %.

Acidez

A 10 mL de una solución de 50 mg de Clorhidrato de Tramadol por mL, agregar 0,2 mL de Rojo de metilo (SR) y 0,2 mL de ácido clorhídrico. La solución debe ser roja. No se necesita más de 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,01 M para virar el color del indicador a amarillo.

Límite de Impureza E

Fase estacionaria - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada (ver 100. *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para cromatografía con indicador de fluorescencia, de 0,25 mm de espesor. Lavar la placa con metanol antes de su uso.

Fase móvil - Tolueno, 2-propanol y amoníaco concentrado (80:19:1).

Solución estándar A - Pesar exactamente alrededor de 25 mg de Clorhidrato de Tramadol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 5 mL y completar a volumen con metanol.

Solución estándar B - Disolver 5,0 mg de Impureza E de Tramadol SR-FA en 5 mL de metanol. Transferir 1,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 10 mL, completar a volumen con metanol y mezclar.

Solución estándar C - Disolver 5,0 mg de Impureza A de Tramadol SR-FA en 1 mL de *Solución estándar A*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 100 mg de Clorhidrato de Tramadol, transferir a un matraz aforado de 2 mL, completar a volumen con metanol y mezclar.

Procedimiento - Aplicar por separado sobre la placa 10 μL de la *Solución muestra* y 10 μL de las *Soluciones estándar A, B* y *C*. Dejar secar las aplicaciones. En una cámara de dos compartimentos, agregar amoníaco concentrado en uno de ellos y colocar la placa en el otro. Dejar saturar durante 20 minutos. Sacar la placa, agregar la *fase móvil* en el compartimento vacío, colocar la placa de cara hacia el compartimento del amoníaco y desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al aire. Exponer la placa a vapores de yodo durante 1 hora. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la mancha correspondiente a impureza E en el cromatograma obtenido a partir de la *Solución muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con la *Solución estándar B* (0,2 %). El ensayo sólo es válido si el cromatograma obtenido con la *Solución estándar C* presenta dos manchas completamente separadas.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm; y una columna de 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria desactivada y encapada constituida por octilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

Fase móvil - Acetonitrilo y una mezcla de 0,2 mL de ácido trifluoroacético en 100 mL de agua (295:705). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100. *Cromatografía*).

Solución de resolución - Pesar exactamente alrededor de 5 mg de Impureza A de Tramadol SR-FA y 6 mg de Clorhidrato de Tramadol SR-FA, transferir a un matraz aforado de 100 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Solución estándar - Pesar una cantidad apropiada y realizar diluciones cuantitativas para obtener una solución que contenga exactamente alrededor de 3,0 µg de Clorhidrato de Tramadol SR-FA por mL en *Fase móvil*.

Solución muestra - Pesar exactamente alrededor de 75 mg de Clorhidrato de Tramadol, transferir a un matraz aforado de 50 mL, disolver y completar a volumen con *Fase móvil*.

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de clorhidrato de tramadol debe ser de 6 minutos y la resolución *R* entre los picos de la impureza A y de clorhidrato de tramadol no debe ser menor de 2,0.

Procedimiento - Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas al menos durante cuatro veces el tiempo de retención del pico de clorhidrato de tramadol. Identificar los picos que pudieran estar presentes en el cromatograma de la *Solución muestra*, calcular los porcentajes de los picos en la porción de Clorhidrato de Tramadol en ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla:

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
impureza A	0,85	0,2
Tramadol	1,0	-
individual desconocida	-	0,10
Totales	-	0,4

VALORACIÓN

Pesar exactamente alrededor de 180 mg de Clorhidrato de Tramadol, disolver en 50 mL de etanol y titular con hidróxido de sodio etanólico 0,1 M (SV), determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de sodio etanólico 0,1 M (SV) equivale a 29,98 mg de C₁₆H₂₆ClNO₂.