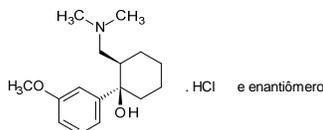


TRAMADOL, CLORIDRATO DE



C₁₆H₂₅NO₂.HCl PM: 299,8 36282-47-0

Definição - Cloridrato de (1*RS*,2*RS*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C₁₆H₂₅NO₂.HCl em relação a substância anidra e deve cumprir com as seguintes especificações.

Características gerais - Pó cristalino branco. Solúvel em água, álcool e metanol; muito pouco solúvel em acetona.

Sustância química de referência – cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL cloridrato de tramadol impureza A SQR ((1*RS*,2*SR*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol). cloridrato de tramadol impureza E SQR ((2*RS*)-2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona)

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

ENSAIOS

Identificação

A. Absorção no infravermelho (**XXX**). Em fase sólida.

B. Responde as reações do íon cloreto (**xxx**).

C. Examinar os cromatogramas obtidos em *Doseamento*. O tempo de retenção do pico principal no cromatograma obtido a partir da *Solução amostra* deve corresponder com aquele obtido na *Solução padrão*.

Faixa de fusão (xxx). 180 °C a 184 °C.

Poder rotatório (xxx).

Rotação específica: -0,10 a +0,10. Determinar em solução a 5% (p/v), a 20 °C.

Água (xxx). Titulação volumétrica direta. No máximo 0,5%.

Acidez. Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água isenta de CO₂ e adicionar 0,2 mL de vermelho de metila SI, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M SV e titular com hidróxido de sódio 0,01 M SV. Não deve consumir mais de 0,4 mL de hidróxido de sódio para produzir coloração amarela.

Determinação de resíduo de ignição (cinzas sulfatadas) (xxx). Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%. (A avaliar con CTT IFAs)

Metais Pesados (xxx). Método xx. No máximo 0,002% (20 ppm). (A avaliar con CTT IFAs)

Sustâncias relacionadas. *Sistema cromatográfico, Fase móvel, Solução de resolução, Solução amostra e Adequabilidade do sistema* ,- Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

Adequabilidade do sistema: Injetar a *Solução de resolução* e registrar as respostas dos picos conforme descrito em *Procedimento*. A resolução entre os picos do cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL e do cloridrato de tramadol Impureza A SQR é inferior a 2,0.

Procedimento - Injetar 20 µL de *Solução amostra*, registrar o cromatograma durante não menos que quatro vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as respostas de todos os picos. A área sob o pico do cloridrato de tramadol Impureza A não é maior que 0,2 % da área do pico principal. Calcular a percentagem de qualquer outra impureza em relação ao pico principal. Não deve conter mais de 0,1 % de cada uma e não mais que 0,4 % de impurezas totais.

Límite de impureza E

Se durante o desenvolvimento da SQR a ser realizado no Brasil for verificado que o ensaio de substâncias relacionadas for possível detectar a impureza E, não será necessário realizar o ensaio específico por CCD.

Fase estacionária: utilizar uma placa de *Cromatografia em camada delgada (xxx)*, com sílica-gel F₂₅₄, previamente lavada com metanol.

Fase móvel - Tolueno, 2-propanol e amônia (80:19:1).

Solução (1) - Dissolver 100 mg de amostra em 2 mL de metanol.

Solução (2) - Dissolver 25 mg de cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL em 5 mL de metanol.

Solução (3) - Dissolver 5 mg de cloridrato de tramadol Impureza E SQR em 5 mL metanol. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com metanol.

Solução (4) - Dissolver 5 mg de cloridrato de tramadol Impureza A SQR em 1 mL de *Solução (2)*.

Procedimiento - Adicionar amônia em um dos compartimentos e saturar a placa durante 20 minutos. Aplicar separadamente sobre a placa 10 µL das soluções (1), (3) e (4). Deixar secar a placa. Adicionar a *Fase móvel* no outro compartimento imediatamente antes de colocar a placa

Desenvolver até 2/3 da placa.

Secar em ar.

Expor a placa a vapor de iodo por 1 hora e examinar em luz ultravioleta 254 nm.

Adequabilidade do sistema: o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresenta duas manchas separadas.

Limite de Impureza E: observando o cromatograma da *Solução (1)*, nenhuma mancha relativa à Impureza E é mais intensa que aquela produzida no cromatograma da *Solução (3)* (0,2 %).

DOSEAMENTO

Sistema cromatográfico: Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 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.

Solução A: Dissolver 2 mL de ácido trifluoracético em 1000 mL de água.

Fase móvel: Acetonitrila, *Solução A* (30:70). Filtrar y degaseificar.

Solução de resolução: Preparar uma solução contendo 0,05 mg/mL de cloridrato de tramadol

SQR-MERCOSUL e 0,05 mg/mL de cloridrato de tramadol Impureza A SQR em *Fase móvel*.

Solução padrão: Pesar, exatamente, uma quantidade de cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL e diluir com *Fase móvel* de modo a obter uma solução com concentração final de cerca de 1,5 mg/mL.

Solução amostra – Pesar, exatamente, uma quantidade de amostra e diluir com *Fase móvel* de modo a obter uma solução com concentração final de cerca de 1,5 mg/mL.

Adequabilidade do sistema: Injetar a *Solução de resolução* e registrar as respostas dos picos de acordo com o indicado em *Procedimiento*. Os tempos de retenção relativos devem ser aproximadamente 0,9 para o cloridrato de tramadol Impureza A SQR e 1,0 para cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL. A resolução *R* entre os picos de cloridrato de tramadol Impureza A SQR e o cloridrato de tramadol SQR-MERCOSUL não deve ser inferior a 2,0. O desvio padrão relativo para injeções repetidas não deve ser superior a 2,0 %.

Procedimiento: Injetar, separadamente, volumes iguais (20 µL) da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos principais. Calcular o teor de C₁₆H₂₅NO₂. HCl.

NOTA:

Habría que hacer un listado de todas las soluciones que se incluyan en las monografías con sus descripciones, preparaciones y/o especificaciones según corresponda:

- Rojo de metilo (SR): solución reactivo de rojo de metilo
- Ácido clorhídrico 0,01 N (SV): solución valorante de ácido clorhídrico 0,01 N
- Hidróxido de sodio 0,01 N (SV): solución valorante de hidróxido de sodio 0,01 N