

# TRAMADOL, CLORHIDRATO DE

## Agregar fórmula y enantiómero

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · HCl      PM: 299,8      36282-47-0

**Definición** - Clorhidrato de Tramadol es Clorhidrato de (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol. Debe contener no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · HCl, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco. Soluble en agua, alcohol y metanol; muy poco soluble en acetona.

**Sustancia de referencia** - Clorhidrato de Tramadol SQR-MERCOSUR.

Clorhidrato de Tramadol impureza A SQR ((1RS, 2SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.)

Clorhidrato de Tramadol impureza E SQR ((2RS)-2-[(dimetilamino)metil] ciclohexanona).

## CONSERVACIÓN

En envases bien cerrados, protegidos de la luz.

## ENSAYOS

### Identificación

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

**B** - Debe responder a los ensayos para *Cloruro* <XXX>.

**C** - Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de la *Preparación muestra* se debe corresponder con el obtenido en la *Preparación estándar*.

**Determinación del punto de fusión** <XXX >

Entre 180,0 y 184,0 °C.

**Rotación óptica** <XXX >

*Rotación específica:* Entre - 0,10° y + 0,10°, determinada a 20 °C sobre una solución al 5 % (p/v).

**Determinación de agua** <XXX >

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

### Acidez

Disolver 1 g de muestra en 10 mL de agua libre de dióxido de carbono, agregar 0,2 mL de rojo de metilo (SI) y 0,2 mL de ácido clorhídrico 0,01 M (SV)

y titular con hidróxido de sodio 0,01 M (SV); no debe consumir más de 0,4 mL de hidróxido de sodio para producir coloración amarilla.

**Determinación de residuo por ignición (cenizas sulfatadas)** <XXX>

No más de 0,1 %, determinado sobre 1 g de muestra (A evaluar con CTT IFAs)

**Límite de metales pesados** <XXX>

*Método x.* No más de 20 ppm. . (a evaluar por CTT IFAs)

**Sustancias relacionadas** <XXX >

*Sistema cromatográfico, Fase móvil, Solución de resolución, Preparación muestra, Aptitud del sistema* - Proceder según se indica en *Valoración*.

*Aptitud del sistema* (ver XXX. *Cromatografía*) - Inyectar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: la resolución R entre los picos de Clorhidrato Tramadol Impureza A SQR y el Clorhidrato Tramadol SQR-MERCOSUR no debe ser menor de 2,0.

*Procedimiento* - Inyectar un volumen de 20 µL de *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas durante no menos de cuatro veces el tiempo de retención del pico principal y medir las respuestas de todos los picos. El área del pico de la impureza A de Clorhidrato de Tramadol no debe ser mayor que el 0,2 % del área del pico principal. Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza con respecto a la respuesta del pico principal. No debe contener más de 0,1 % de cada una y no más de 0,4 % de impurezas totales.

**Límite de impureza E**

(Si durante el desarrollo del estándar de Clorhidrato de Tramadol a realizar por Brasil se logra detectar la impureza E mediante ensayo de Sustancias relacionadas, no será necesario realizar el ensayo por TLC)

*Fase estacionaria* - Emplear una placa para cromatografía en capa delgada, utilizando una placa de sílica gel F<sub>254</sub> (ver xx. *Cromatografía*) previamente lavada con metanol.

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

*Solución (1)* - Disolver 100 mg de muestra en 2 mL de metanol.

*Solución (2)*- Disolver 25 mg de Clorhidrato de Tramadol SQR-MERCOSUR en 5 mL metanol.

*Solución (3)* - Disolver 5 mg de Impureza E de Clorhidrato de Tramadol SQR en 5 mL de metanol. Diluir 1 mL de esta solución a 10 mL con metanol.

*Solución (4)* - Disolver 5 mg de Impureza A de Clorhidrato de Tramadol SQR en 1 ml de *Solución (2)*.

*Procedimiento* - Saturar una cuba de dos compar-

mentos durante 20 minutos agregando amoníaco concentrado a uno de los mismos. Aplicar por separado sobre la placa 10 µl de las *Soluciones (1), (3) y (4)* y dejar secar las aplicaciones. Inmediatamente antes de colocar la placa, agregar *Fase móvil* en el compartimento vacío.

Desarrollar los cromatogramas hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente dos terceras partes de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente del solvente, secar al aire.

Exponer la placa a vapores de yodo durante 1 hora y examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm.

*Aptitud del sistema* - El cromatograma obtenido a partir de la *Solución (4)* debe presentar dos manchas separadas.

*Límite de Impureza E* - En el cromatograma obtenido a partir de la *Solución (1)* ninguna mancha correspondiente a la impureza E debe ser más intensa que aquella obtenida en el cromatograma de la *Solución (3)* (0,2 %).

## VALORACIÓN

*Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 270 nm y una columna de 250 mm × 4,6 mm de diámetro interno con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

*Solución A* - disolver 2 mL de ácido trifluoroacético en 1000 mL de agua.

*Fase móvil* - Acetonitrilo, *Solución A* (30:70). Filtrar y desgasificar.

*Solución de resolución* - Preparar una solución que contenga aproximadamente 0,05 mg/mL de Clorhidrato Tramadol SQR-MERCOSUR y 0,05 mg/mL de Clorhidrato Tramadol Impureza A SQR en *Fase móvil*.

*Preparación estándar* - Pesar exactamente una cantidad de Clorhidrato de Tramadol SQR-MERCOSUR y disolver en *Fase móvil* de manera de obtener una solución de 1,5 mg/mL.

*Preparación muestra* - Pesar exactamente una cantidad de muestra y disolver en *Fase móvil* de manera de obtener una solución de 1,5 mg/mL.

*Aptitud del sistema* (ver XXX. *Cromatografía*) - Inyectar la *Solución de resolución* y registrar las respuestas de los picos según se indica en *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos deben ser aproximadamente 0,9 para Clorhidrato Tramadol Impureza A SQR y 1,0 para Clorhidrato Tramadol SQR-MERCOSUR; la resolución *R* entre los picos de Clorhidrato Tramadol Impureza A SQR y el Clor-

hidrato Tramadol SQR-MERCOSUR no debe ser menor de 2,0; la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

*Procedimiento* - Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µl de la *Preparación estándar* y la *Preparación muestra*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular la cantidad de  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  en la muestra en ensayo.