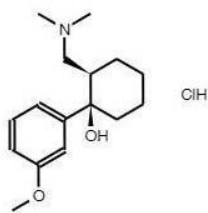


TRAMADOL, CLORHIDRATO DE



3
4 $C_{16}H_{26}ClNO_2$ PM: 299,8 36282-47-0

5 **Definición** - Clorhidrato de Tramadol es
6 Clorhidrato de (1*RS*,2*RS*)-2-[(Dimetilamino)metil]-
7 1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol. Debe contener no
8 menos de 99,0 por ciento y no más de 101,0 por
9 ciento de $C_{16}H_{26}ClNO_2$, calculado sobre la sustancia
10 anhidra y debe cumplir con las siguientes
11 especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo cristalino blanco
13 o casi blanco. Fácilmente soluble en agua y metanol;
14 muy poco soluble en acetona.
15

Sustancias de referencia

16 Clorhidrato de Tramadol SR-FA.
17 Impureza A de Tramadol SR-FA: (1*RS*,2*SR*)-2-
18 [(Dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-
19 1-ol).
20 Impureza E de Tramadol SR-FA (2*RS*)-2-
21 [(Dimetilamino)metil]-ciclohexan-1-ona.
22

CONSERVACIÓN

23 En envases perfectamente cerrados.

ENSAYOS

Identificación

26 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*
27 **B** - Debe responder a los ensayos para *Cloruros*
28 <410>.
29

Apariencia de solución <22>

30 La solución es límpida e incolora.

Determinación de agua <120>

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

Determinación de la rotación óptica <170>

32 *Rotación óptica:* entre $-0,10^\circ$ y $+0,10^\circ$.
33 *Solución muestra:* pesar exactamente alrededor
34 de 1,0 g de Clorhidrato de Tramadol, transferir a un
35 matraz aforado de 20 mL, disolver y completar a
36 volumen con agua.
37

Determinación del punto de fusión <260>

38 Entre $180^\circ C$ y $184^\circ C$.
39

40 **Determinación del residuo de ignición <270>**
41 No más de 0,1 %.

Acidez

42 A 10 mL de una solución de 50 mg de
43 Clorhidrato de Tramadol por mL, agregar 0,2 mL de
44 Rojo de metilo (SR) y 0,2 mL de ácido clorhídrico.
45 La solución debe ser roja. No se necesita más de
46 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,01 M para virar el
47 color del indicador a amarillo.
48

Límite de Impureza E

49 *Fase estacionaria* - Emplear una placa para
50 cromatografía en capa delgada (ver 100.
51 *Cromatografía*), recubierta con gel de sílice para
52 cromatografía con indicador de fluorescencia, de
53 0,25 mm de espesor. Lavar la placa con metanol
54 antes de su uso.

55 *Fase móvil* - Tolueno, 2-propanol y amoníaco
56 concentrado (80:19:1).
57

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

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

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

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

74 *Procedimiento* - Aplicar por separado sobre la
75 placa 10 μL de la *Solución muestra* y 10 μL de las
76 *Soluciones estándar A, B y C*. Dejar secar las
77 aplicaciones. En una cámara de dos compartimentos,
78 agregar amoníaco concentrado en uno de ellos y
79 colocar la placa en el otro. Dejar saturar durante
80 20 minutos. Sacar la placa, agregar la *fase móvil* en
81 el compartimento vacío, colocar la placa de cara
82 hacia el compartimento del amoníaco y desarrollar
83 los cromatogramas hasta que el frente del solvente
84 haya recorrido aproximadamente tres cuartas partes
85 de la longitud de la placa. Retirar la placa de la
86 cámara, marcar el frente del solvente y dejar secar al
87 aire. Exponer la placa a vapores de yodo durante
88 1 hora. Examinar bajo luz ultravioleta a 254 nm: la
89 mancha correspondiente a impureza E en el
90 cromatograma obtenido a partir de la *Solución*
91 *muestra* no debe ser más intensa que la obtenida con
92 la *Solución estándar B* (0,2 %). El ensayo sólo es
93 válido si el cromatograma obtenido con la *Solución*
94

96 *estándar C* presenta dos manchas completamente
97 separadas.

98 **Sustancias relacionadas**

99 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
100 para cromatografía de líquidos con un detector
101 ultravioleta ajustado a 270 nm; y una columna de
102 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria desactivada y
103 encapada constituida por octilsilano químicamente
104 unido a partículas porosas de sílice de 5 µm de
105 diámetro. El caudal debe ser aproximadamente
106 1,0 mL por minuto.

107 *Fase móvil* - Acetonitrilo y una mezcla de
108 0,2 mL de ácido trifluoroacético en 100 mL de agua
109 (295:705). Filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes
110 necesarios (ver *Aptitud del sistema* en 100.
111 *Cromatografía*).

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

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

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

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

133 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
134 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
135 20 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución*
136 *muestra*, registrar los cromatogramas al menos
137 durante cuatro veces el tiempo de retención del pico
138 de clorhidrato de tramadol. Identificar los picos que
139 pudieran estar presentes en el cromatograma de la
140 *Solución muestra*, calcular los porcentajes de los
141 picos en la porción de Clorhidrato de Tramadol en
142 ensayo con respecto a la respuesta del pico obtenido
143 con la *Solución estándar* de acuerdo a lo indicado en
144 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

145 **VALORACIÓN**

146 Pesar exactamente alrededor de 180 mg de
147 Clorhidrato de Tramadol, disolver en 50 mL de
148 etanol y titular con hidróxido de sodio etanólico
149 0,1 M (SV), determinando el punto final
150 potenciométricamente. Realizar una determinación
151 con un blanco y hacer las correcciones necesarias
152 (ver 780. *Volumetría*). Cada mL de hidróxido de
153 sodio etanólico 0,1 M (SV) equivale a 29,98 mg de
154 C₁₆H₂₆ClNO₂.

155

156

157