

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

CLORHIDRATO DE AMIODARONA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 107001)

Clorhidrato de 2-butil-3-benzofuranil-4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenilcetona

$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

P. Mol.: 681,8

Descripción: polvo finamente dividido, casi blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum 1000.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,04 % (Determinaciones efectuadas: 4; desviación estándar: 0,02).

Temperatura: 50 °C.

Presión: no mayor a 2 mm de Hg.

Tiempo: 4 horas.

pH: 3,54

Método: Farmacopea Argentina VIII Ed.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

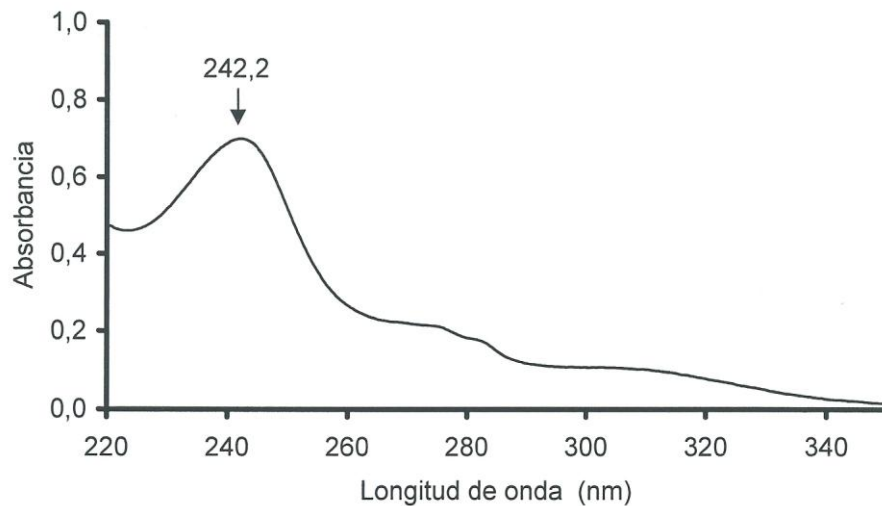
Concentración de la solución: 0,0013 %, P/V, en alcohol de 96°.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido U.V. entre 220 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo U.V. 2101 PC.



Absorbancia:

Concentración de la solución, cubetas, slit, equipo y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 242,2 nm

$A = 0,714$ (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,005).

Ioduro: menor a 150 ppm.

Método: Farmacopea Argentina VII Ed.

Límite de impureza H por cromatografía en capa delgada de alta eficacia:

Precauciones: las pesadas y las soluciones se realizaron con iluminación atenuada. La solución de la muestra fue preparada y sembrada después de haber sembrado la solución de la impureza.

Fase fija: cromatoplaque de HPTLC de gel de sílice 60 F254, Merck art. 5629.

Fase móvil: cloruro de metileno - metanol - ácido fórmico (85:10:5). Farmacopea Argentina VIII Ed.

Disolvente de la muestra y del testigo de impureza: cloruro de metileno.

Volumen sembrado de las soluciones: 10 μ l.

Sustancia A (muestra): Clorhidrato de Amiodarona.

Concentración de la solución A₁: 100 mg/ml

Cantidad sembrada a₁: 1000 μ g.

Concentración de la solución A₂: 0,1 mg/ml

Cantidad sembrada a₂: 1 μ g.

Concentración de la solución A₃: 0,05 mg/ml

Cantidad sembrada a₃: 0,5 μ g.

Sustancia B (testigo de impureza H): Clorhidrato de (2-cloroetil) dietilamina, Farmacopea Argentina.

Concentración de la solución B: 0,05 mg/ml.

Cantidad sembrada b: 0,5 μ g.

Condiciones de desarrollo: cámara con recubrimiento interno de papel de filtro, saturada durante 1 hora.

Corrida de 9 cm a partir del punto de siembra.

Reveladores: luz U.V. de 254 nm y reactivos reveladores 1 y 2 de Farmacopea Argentina VIII Ed.

Resultado:

Rf de la mancha principal \cong 0,57

Rf de la manchas diluidas \cong 0,62

Rf de la impureza H \cong 0,33

Para las cantidades diluidas sembradas a₂, a₃ y para b, testido de impureza H, se detectan las manchas correspondientes.

Para la cantidad sembrada a₁ se detectan:

- con luz UV de 254 nm la mancha principal y una mancha secundaria de Rf \cong 0,36, de intensidad menor a a₃, es decir menor a 0,05 %.

- con la aplicación sucesiva de los reactivos reveladores 1 y 2, se detectan la mancha principal y dos manchas secundarias, una de Rf \cong 0,36 y otra de Rf \cong 0,20, ambas de intensidad menor a a₃, por lo tanto menores a 0,05 %. No se detecta mancha secundaria correspondiente al testigo de impureza H, consecuentemente la eventual presencia de la misma sería menor a 0,05%.

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 LC10A, con procesador de datos Hewlett Packard, HP3365 Serie II, Chemstation.

Columna: Bischoff ProntoSil 120-5-C18 H; longitud: 25 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5,0 μ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: acetonitrilo – metanol – solución reguladora de pH 4,9 (50:29:21).

Preparación de la solución reguladora de pH 4,9: Farmacopea Argentina VIII Ed.

Flujo: 1 ml/minuto.

Disolvente de la muestra: acetonitrilo - agua (50:50).

Muestra: Clorhidrato de Amiodarona.

Concentración de la muestra: 5 mg/ml.

Volumen inyectado: 10 μ l.

Impureza D: 2-*N*-butil-3-(3',5'-diiodo-4'-hidroxibenzoil)benzofurano, Farmacopea Argentina.

Impureza E: 2-*N*-butil-3-(4-hidroxibenzoil)benzofurano, Farmacopea Argentina.

Solución testigo de amiodarona clorhidrato y de impurezas D y E: se pesan alrededor de 2,5 mg de cada una de las sustancias y se lleva a 10 ml con metanol. Se toma una alícuota de 1 ml y se diluye a 25 ml con una mezcla de acetonitrilo - agua (50:50).

Concentración de cada impureza en la solución testigo: 0,01 mg/ml.

Volumen inyectado: 10 μ l.

Resultado: se detecta la presencia de catorce impurezas.

Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto del área total
6,4 (Impureza D)	0,011
8,3 (Impureza E)	no se detecta **
9,4	0,012
10,4	0,004
11,9	0,006
13,1	0,002

13,6	0,003
14,8	0,041
17,2	0,001
19,8	0,032
22,7	0,007
24,0	pico principal
33,7	0,007
36,2	0,003
39,2	0,001
50,2	0,007

** No se detecta la impureza E, por lo tanto, de acuerdo a la sensibilidad del método, la eventual presencia de dicha impureza, expresada como porcentaje del área total, sería menor a 0,001 %.

Impurezas totales estimadas: 0,14 %.

Análisis Térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre droga tal cual, fue de 98,35 moles %. (Determinaciones efectuadas: 5; coeficiente de variación: 0,23 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl, herméticamente cerrados.

Temperatura inicial: 140 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 160,14 °C (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,19 %).

Valoración: 100,6 %; calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,20 %).

Método: Titulación potenciométrica con solución de NaOH 0,1 N. Farmacopea Argentina VIII Ed.

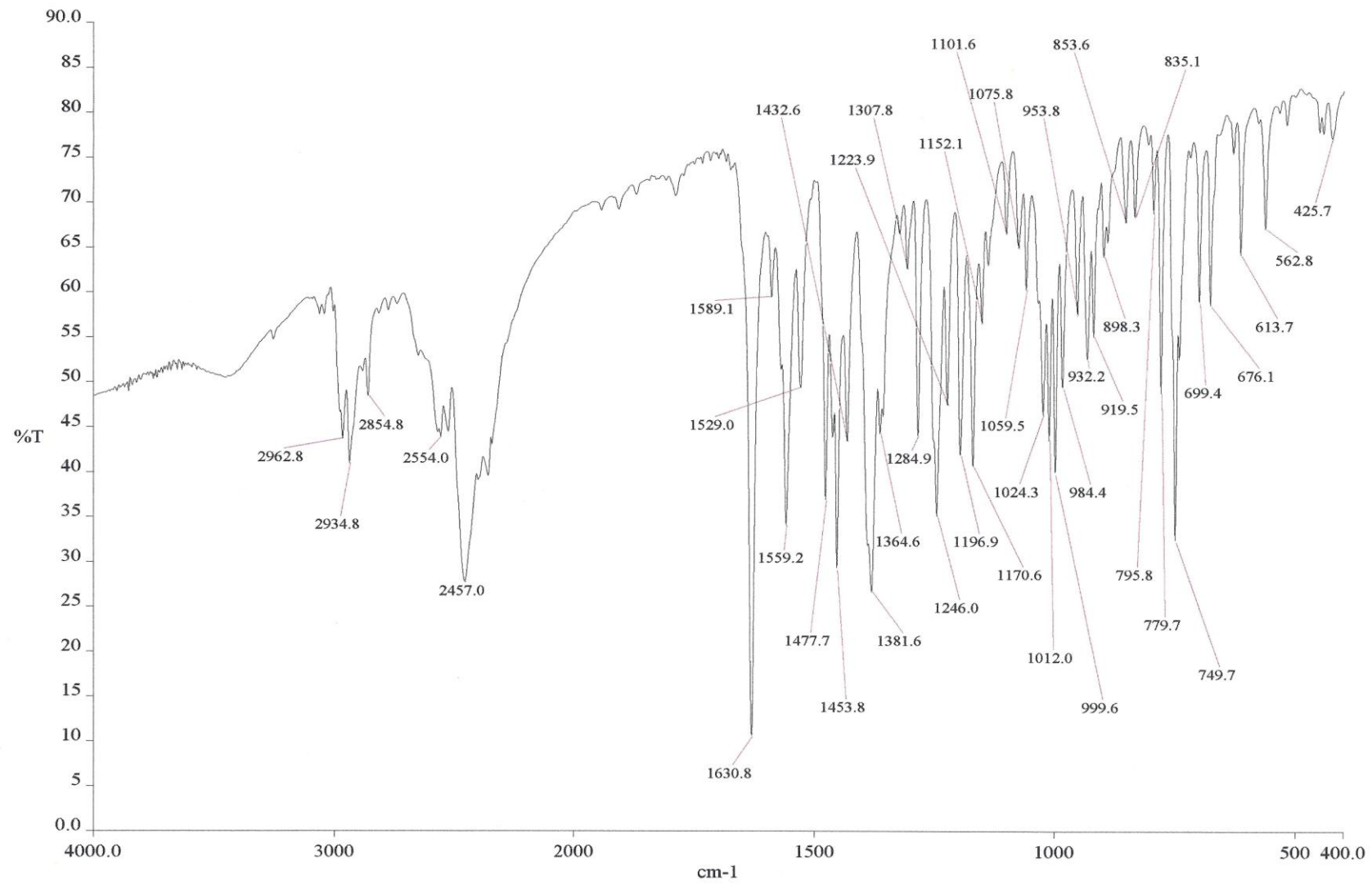
Disolvente de la muestra: alcohol absoluto - ácido clorhídrico 0,01 M (75:5).

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrino DMS 716.

Electrodo de vidrio combinado: Metrohm 6.0228.000.

Precauciones: durante todo el procedimiento, no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, a 6 °C ± 2 °C y en ambiente de baja humedad.



Clorhidrato de Amiodarona – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina