

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

LORATADINA

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 115021)

Éster etílico del ácido 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridin-11-iliden)piperidincarboxílico

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

P. Mol.: 382,9

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,07 % (Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,04).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 4 horas.

Rango de fusión: 133,8 – 134,6 °C (Promedio de 6 determinaciones).

Realizado sobre sustancia previamente secada al vacío sobre pentóxido de fósforo, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado a 122 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MP A 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

Concentración de la solución: 0,002 % p/v en disolvente.

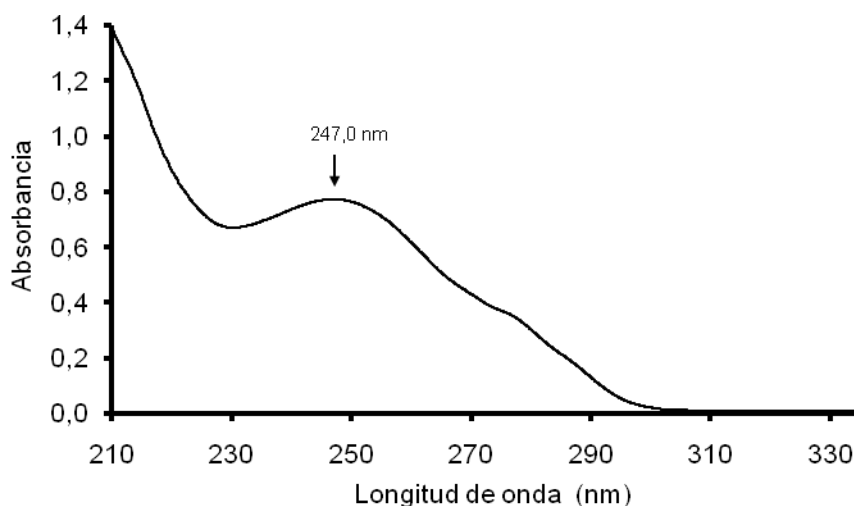
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1.

Barrido UV entre 210 y 330 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV-VIS-NIR 3600.



Absorbancia:

Concentración de las soluciones, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 247,0 nm

$A = 0,780$ (Determinaciones efectuadas: 5; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó dentro de los 5 minutos de su preparación.

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 LC-10A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Phenomenex Luna C18; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μ m.

Longitud de onda: 254 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución A – disolvente B.

Solución A: disolver 960 mg de pentanosulfonato de sodio en 900 ml de agua bidestilada, ajustar el pH a 3,0 con solución de ácido fosfórico (1:10), completar a 1 litro con agua bidestilada y homogeneizar.

Disolvente B: acetonitrilo.

Flujo: 1,2 ml/minuto.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo:

minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0-20	75 → 50	25 → 50
20-30	50 → 40	50 → 60
30-35	40 → 30	60 → 70
35-45	30	70
45-50	30 → 75	70 → 25
50-60	75	25

Disolvente: solución A : metanol (2:8).

Muestra: Loratadina.

Concentración de la muestra: 10 mg/ml.

Preparación de la muestra: pesar exactamente alrededor de 100 mg de Loratadina, transferir a un matraz aforado de 10 ml y disolver con 2 ml de metanol. Agregar 2 ml de solución A, completar a volumen con metanol y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Loratadina

Concentración: 0,01 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: preparar una solución de 1,0 mg/ml en metanol. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Testigos: Impureza A: 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidiliden)-5H-

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina, USP Reference Standard, lote GOI166.

Impureza B: 8-cloro-6,11-dihidro-11-(*N*-metil-4-piperidiliden)-5H-

benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina, USP Reference Standard, lote GOI358.

Solución testigo: Loratadina + impurezas A y B para identificación de picos.

Concentración: ~ 0,01 mg/ml de Loratadina y 0,01 mg/ml de cada una de las impurezas.

Preparación de la solución testigo: preparar una solución de Loratadina + impureza A + impureza B de 1,0 mg/ml en metanol para cada una de ellas. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz aforado de 10 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen inyectado de las soluciones de muestra, de testigo y de referencia: 20 μ l.

Cantidad de muestras independientes inyectadas: 5.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 5

Resultado: se detecta la presencia de veintidos impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza A	8,7	nd
Impureza B	9,4	nd
Impureza desconocida	12,0	0,001
Impureza desconocida	12,5	0,001
Impureza desconocida	13,5	0,001
Impureza desconocida	15,4	0,002
Impureza desconocida	16,3	0,001
Impureza desconocida	16,6	0,001
Impureza desconocida	17,6	0,003
Impureza desconocida	19,7	0,001
Loratadina	20,6	pico principal
Impureza desconocida	23,0	0,017
Impureza desconocida	23,5	0,001
Impureza desconocida	23,8	0,033
Impureza desconocida	24,2	0,020

Impureza desconocida	24,4	0,032
Impureza desconocida	25,1	0,008
Impureza desconocida	25,6	0,001
Impureza desconocida	26,8	0,015
Impureza desconocida	27,3	0,001
Impureza desconocida	28,5	0,079
Impureza desconocida	29,3	0,002
Impureza desconocida	29,7	0,003
Impureza desconocida	30,7	0,066
Impureza desconocida	31,4	0,001

nd: no detectada

Impurezas totales estimadas: 0,29 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,62 moles %. (Determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,08 %).

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

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl cerrados, con tapa perforada y con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 119 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 135,5 °C (Determinaciones efectuadas: 6; coeficiente de variación: 0,13 %).

Valoración: 100,0 %; calculado sobre la sustancia secada. (Determinaciones efectuadas: 10; coeficiente de variación: 0,09 %).

Método: Titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente de la muestra y del patrón primario: 50 ml de ácido acético.

Equipos: - titulador automático Metrohm, modelo Titrino DMS 716.

Electrodo indicador: electrodo de vidrio Metrohm EA 109.

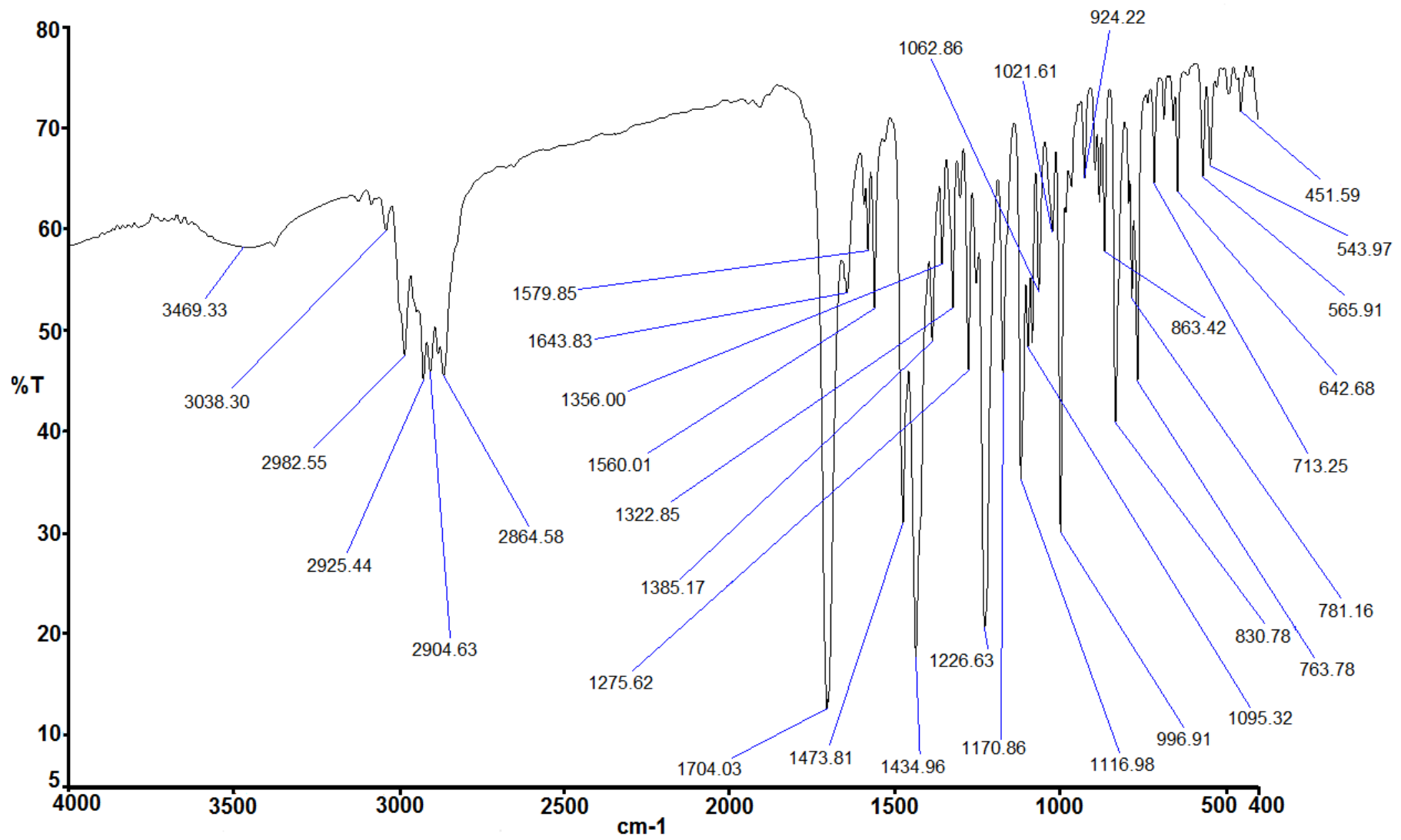
Electrodo de referencia: electrodo de Ag/AgCl para medio no acuoso, Metrohm EA 440.

- titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904.

Electrodo combinado: solvotrode, Metrohm 6.0229.100.

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, en envase herméticamente cerrado, a 6 °C ± 2 °C y en ambiente de baja humedad.



Loratadina – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina