

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPÚBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

PANTOPRAZOL SÓDICO

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 121050)

5-(Difluorometoxi)-2-[(RS)-[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]benzimidazol Sódico
Sesquihidrato.

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 3/2 H_2O$

P. Mol.: 432,37

Descripción: polvo fino casi blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

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

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Contenido de agua: 6,22 % (determinaciones efectuadas: 11; desviación estándar: 0,14).
Determinado por coulombimetría. Equipo: coulombímetro Metrohm, modelo Titrand 851.

pH: 10,4 (promedio de 5 determinaciones).

Determinado en una solución al 2 % p/v en agua libre de dióxido de carbono.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo combinado: unitrode, Metrohm 6.0258.010.

Rotación óptica: α (20 °C, D): - 0,001° (determinaciones efectuadas: 8, desviación estándar: 0,001).

Concentración de la solución: 10 mg/ml.

Solvente: agua.

Preparación de la solución: pesar exactamente alrededor de 250 mg de Pantoprazol Sódico y disolver en 12,5 ml de solvente con ayuda de agitación magnética. Ajustar a pH entre 11,5 y 12,0 con solución de hidróxido de sodio 8 g/l.

Transferir a un matraz aforado de 25 ml y completar a volumen con solvente.

Equipo: Polarímetro Anton Paar, modelo MCP 300.

Espectro de absorción ultravioleta:

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

Concentración de la solución: 0,023 mg/ml.

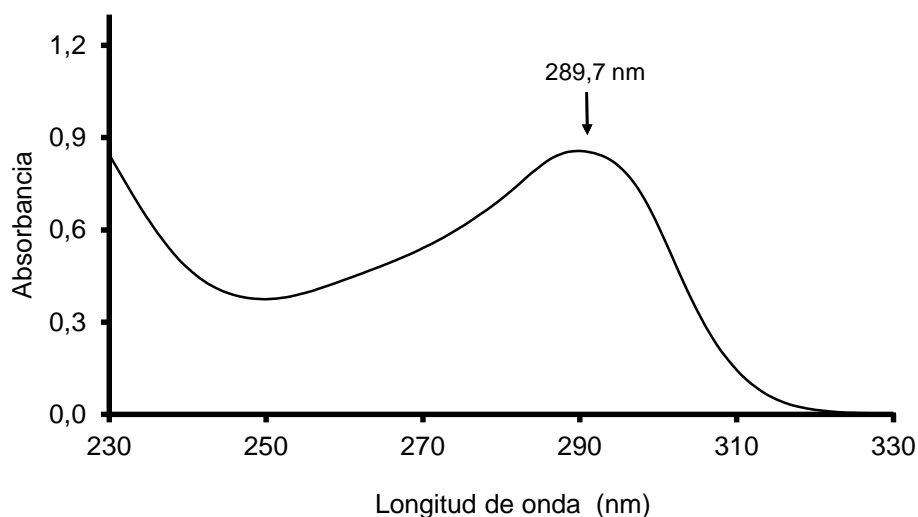
Disolvente: metanol.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1,0.

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

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

λ : 289,7 nm.

$A = 0,866$ (determinaciones efectuadas: 11; desviación estándar: 0,002).

Nota: la lectura de cada solución se realizó entre los 10 y 15 minutos luego 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-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Merck Hibar LichrosorbPR-18 (2); longitud: 12,5 cm; diámetro interno: 4,0 mm; diámetro de partícula: 5 µm.

Longitud de onda: 290 y 305 nm.

Temperatura: 40 °C.

Fase móvil: Solución A – Solvente B

Solución A: solución de pH 7,0

Solvente B: acetonitrilo

Solución de pH 7,0: pesar aproximadamente 1,74 g de fosfato dibásico de potasio, disolver y diluir a 1000 ml con agua destilada. Ajustar a pH 7,00 ± 0,05 con ácido fosfórico 330 g/litro.

Condición de la corrida: gradiente.

Programa de gradiente en función del tiempo

minutos	% A (V/V)	% B (V/V)
0 - 40	80→20	20→ 80
40 - 45	20→80	80→ 20
45 - 50	80	20

Disolvente y blanco: acetonitrilo:solución de hidróxido de sodio al 0,004 % p/v (50:50).

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Muestra: Pantoprazol Sódico.

Concentración: ~ 0,46 mg/ml.

Preparación de la muestra: pesar exactamente alrededor de 23 mg de Pantoprazol Sódico, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver, completar a volumen con el disolvente y homogeneizar.

Testigos: - Pantoprazol para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea Lote 7.0.

Contiene:

- Impureza A: 5-(difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol.
- Impureza B: 5-(difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfanil]-1H-benzimidazol.
- Impureza C: 5-(difluorometoxi)-1H-benzimidazol-2-tiol.
- Impureza D: 5-(difluorometoxi)-2-[(R,S)-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1-metil-1H-benzimidazol.
- Impureza E: mezcla de estereoisómeros de 6,6'-bis(difluorometoxi)-2,2-bis[[[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1H,1'H-5,5'-bibenzimidazolil.
- Impureza F: 6-(difluorometoxi)-2-[(R,S)-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1-metil-1H-benzimidazol.

Preparación de la solución de aptitud del sistema: disolver el contenido del vial Pantoprazol para aptitud del sistema para aptitud del sistema CRS Farmacopea Europea en 1 ml de disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Pantoprazol Sódico.

Concentración: ~ 0,001 mg/ml de Pantoprazol Sódico.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,875mg de Pantoprazol Sódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con disolvente y homogeneizar. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen de inyección de todas las soluciones: 20 µl.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 18.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 9.

Resultado: se detecta la presencia de 7 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza C	6,3	nd
Impureza A	9,5	0,048
Desconocida	11,1	0,015
Pantoprazol	11,9	picoprincipal
Desconocida	13,4	0,007
Impureza D + F	13,9	0,007
Impureza E	15,0	0,016
Desconocida	15,6	0,005
Desconocida	16,8	0,002
Impureza B	17,6	nd

nd: no detectable.

Impurezas totales: 0,10 %

Análisis termogravimétrico: la pérdida de peso calculada a 145 °C fue de 6,20 %.

(Determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,02).

Equipo: termoanalizador TA Instruments, modelo TGAQ50.

Se emplearon canastillas de aluminio.

Gas inerte: corriente de nitrógeno con un caudal de 60 ml/ minuto.

Temperatura inicial: 30 °C.

Temperatura final: 170 °C.

Velocidad de calentamiento: 10 °C/minuto.

Masa: alrededor de 10 mg.

Valoración: 100,3 %; calculado sobre la sustancia anhidra (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,30 %).

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

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

Disolvente de la muestra: ácido acético glacial + anhídrido acético (80:5).

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrand 904, software Tiamo 2.3.

Electrodo de referencia: Ag/ClAg.

Electrodo indicador de vidrio.

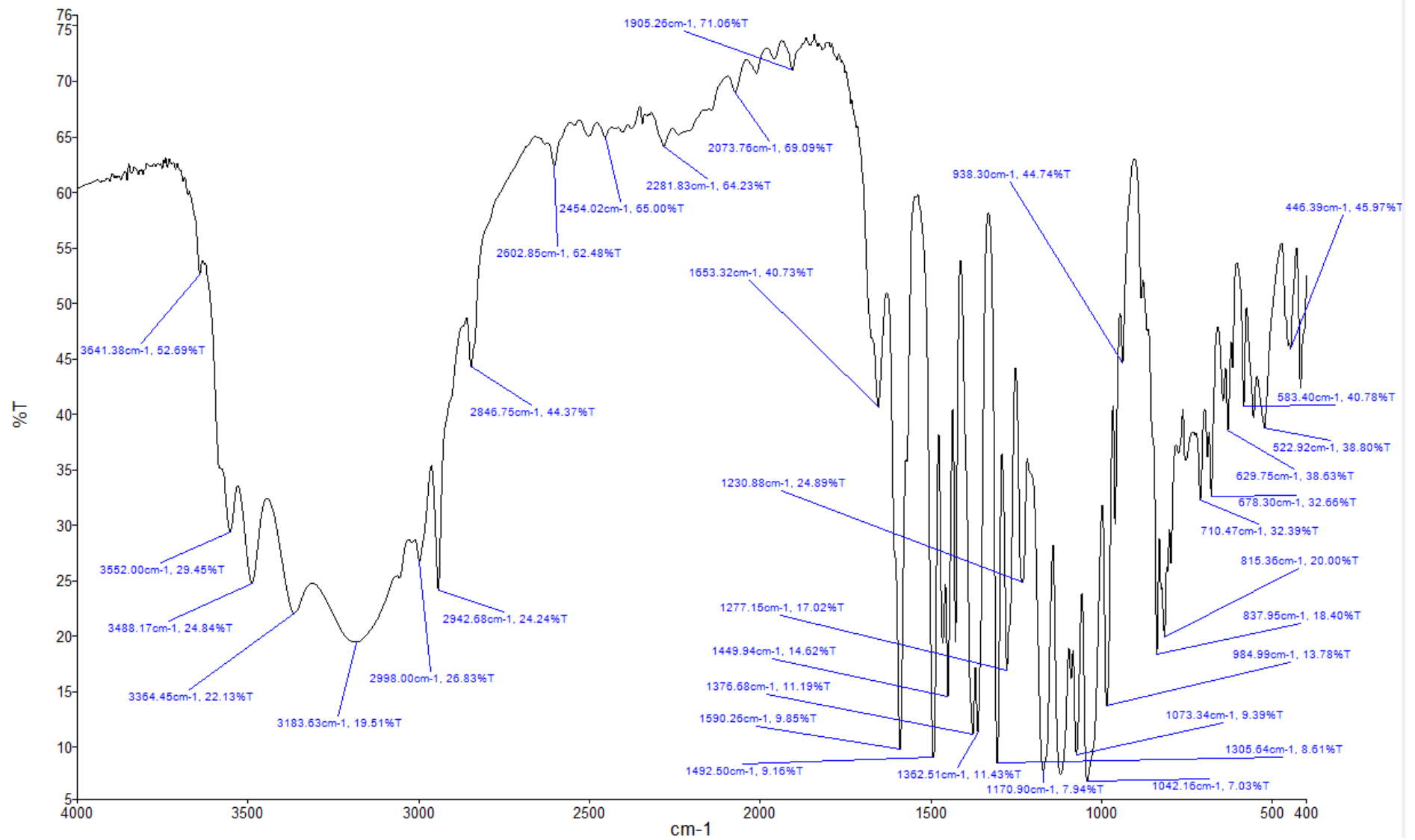
Tiempo de agitación: 10 minutos.

Efectuar las correcciones por blancos tanto para la valoración de la solución titulante como así también para la valoración de la sustancia.

Precauciones: proteger de la luz la sustancia y sus soluciones durante todo el procedimiento.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Pantoprazol Sódico está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Pantoprazol Sódico – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina