

Clorhidrato de Loperamida

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–may–2020
Fecha Oficial	01–nov–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
Motivo de la Revisión	Error sustancial, impacto amplio

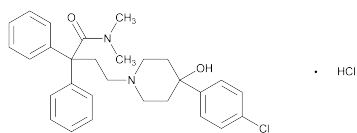
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Loperamida. El propósito de esta revisión es abordar la omisión involuntaria de texto que fue publicado en *Pharmacopeial Forum (Foro Farmacopeico o PF)* y aprobado por el Comité de Expertos. Específicamente, se propuso una revisión de *Impurezas Orgánicas* en *PF 43(4)*, y finalmente fue aprobado por el Comité de Expertos; sin embargo, las impurezas totales fueron omitidas involuntariamente de la *Tabla 2* cuando se publicó la monografía como texto final aprobado en *USP-NF*.

Además, la referencia cruzada al capítulo *Cromatografía <621>* se ha corregido de “Cromatografía <621>, Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada” a “Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema” en *Sistema cromatográfico* en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Loperamida reemplaza la monografía oficial vigente de Clorhidrato de Loperamida y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico del Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 (301-816-8155 o afc@usp.org).

Clorhidrato de Loperamida



$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ 513,50
1-Piperidinebutanamide, 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-*N,N*-dimethyl- α,α -diphenyl-, monohydrochloride;
Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-*N,N*-dimetil-2,2-difenilbutanamida [34552-83-5].

DEFINICIÓN

El Clorhidrato de Loperamida contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de clorhidrato de loperamida ($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$), calculado con respecto a la sustancia seca.

IDENTIFICACIÓN

- A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197A o 197K
- B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** (191), *Pruebas Químicas de Identificación, Cloruros*

Solución muestra: Disolver aproximadamente 30 mg de Clorhidrato de Loperamida en 0,5 mL de metanol. Agregar 1,5 mL de agua y 1 mL de hidróxido de amonio 6 N. Se forma un precipitado. Centrifugar, decantar y acidificar el sobrenadante con ácido nítrico diluido.

Criterios de aceptación: Cumple con los requisitos.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

PROCEDIMIENTO

▲ Solución muestra: Disolver 400 mg de Clorhidrato de Loperamida en 50 mL de alcohol y agregar 5,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 N.

Análisis: Valorar la *Solución muestra* con hidróxido de sodio 0,1 N SV (ver *Volumetría* (541)), determinar el punto final potenciométricamente. Leer el volumen de hidróxido de sodio 0,1 N agregado entre los dos puntos de inflexión. Cada mililitro de hidróxido de sodio 0,1 N equivale a 51,35 mg de clorhidrato de loperamida ($C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$). ▲ (USP 1-may-2020)

Criterios de aceptación: 98,0%–102,0% con respecto a la sustancia seca

IMPUREZAS

- RESIDUO DE INCINERACIÓN** (281): No más de 0,1%

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS

▲ Solución A: 17,0 g/L de sulfato ácido de tetrabutilamonio en agua

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*. Volver a las condiciones originales y reequilibrar el sistema.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
15	30	70
17	30	70

Solución de aptitud del sistema: 10 mg/mL de ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Loperamida USP en metanol.

Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos de los componentes principales de la mezcla.

Solución estándar: 20 µg/mL de ER Clorhidrato de Loperamida USP en metanol

Solución de sensibilidad: 5 µg/mL de ER Clorhidrato de Loperamida USP en metanol, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: 10 mg/mL de Clorhidrato de Loperamida en metanol

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), ▲ *Aptitud del Sistema* ▲ (BR 1-nov-2020).)

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Cociente entre el pico y el valle: No menos de 1,5 para *N*-óxido de *cis*-loperamida y anhidroloperamida; no menos de 1,5 para loperamida piperidinolamida y análogo bifenilo de loperamida, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Clorhidrato de Loperamida tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de loperamida de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Loperamida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Clorhidrato de Loperamida en la *Solución muestra* (mg/mL)

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Clorofenilpiperidinol	0,2	1,0	0,2
Descloroloperamida	0,8	0,59	0,2
Loperamida	1,0	—	—
<i>N</i> -Óxido de <i>trans</i> -loperamida	1,1	1,0	0,2
<i>N</i> -Óxido de <i>cis</i> -loperamida	1,16	1,0	0,2
Anhidroloperamida	1,18	1,0	0,2
Loperamida piperidinolamida	1,3	1,0	0,2

Tabla 2 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Análogo bifenílico de loperamida	1,4	0,77	0,2
Sal cuaternaria de loperamida	1,7	1,0	0,2
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,10▲ (USP 1-may-2020)
▲Impurezas totales	—	—	0,3▲ (BR 1-nov-2020)

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PÉRDIDA POR SECADO** (731)
Análisis: Secar a 105° durante 4 horas.
Criterios de aceptación: No más de 0,5%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Clorhidrato de Loperamida USP
▲ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Loperamida USP
La mezcla contiene clorhidrato de loperamida y las siguientes impurezas (también pueden estar presentes otras impurezas):
Clorofenilpiperidínoil;

4-(4-Clorofenil)piperidin-4-ol.
C₁₁H₁₄ClNO 211,69
Descloroloperamida;
4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.
C₂₉H₃₄N₂O₂ 442,59
N-Óxido de *trans*-loperamida;
1-Óxido de (1*r*,4*s*)-4-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilamino)-4-oxo-3,3-difenilbutil]-4-hidroxipiperidina.
C₂₉H₃₃ClN₂O₃ 493,04
N-Óxido de *cis*-loperamida;
1-Óxido de (1*s*,4*r*)-4-(4-clorofenil)-1-[4-(dimetilamino)-4-oxo-3,3-difenilbutil]-4-hidroxipiperidina.
C₂₉H₃₃ClN₂O₃ 493,04
Anhidroloperamida;
4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.
C₂₉H₃₁ClN₂O 459,02
Loperamida piperidinolamida;
1,4-Bis[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenilbutan-1-ona.
C₃₈H₄₀Cl₂N₂O₃ 643,64
Análogo bifenílico de loperamida;
4-[4-(4'-Clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.
C₃₅H₃₇ClN₂O₂ 553,13
Sal cuaternaria de loperamida;
Cloruro de 4-(4-clorofenil)-1,1-bis[4-(dimetilamino)-4-oxo-3,3-difenilbutil]-4-hidroxipiperidin-1-io.
C₄₇H₅₃Cl₂N₃O₃ 778,85▲ (USP 1-may-2020)