

MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

ONDANSETRÓN. SOLUCIÓN INYECTABLE

Solución estéril de clorhidrato de ondansetrón en agua inyectable o de ondansetrón en agua inyectable preparada con ayuda de ácido clorhídrico. Puede contener amortiguadores y/o agentes para ajustar la tonicidad. Contiene el equivalente a no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de ondansetrón (C₁₈H₁₉N₃O) indicada en el marbete.

SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón. Compuesto relacionado A de ondansetrón: 3-[(dimetilamino)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona. Compuesto relacionado C de Ondansetrón: 9-metil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona. Compuesto relacionado D de ondansetrón: 9-metil-3-metileno-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYO DE IDENTIDAD.

A. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la *Valoración*. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.

pH. MGA 0701. Entre 3.3 y 4.0

PARTICULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.

ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 0.1 g en 10 mL de agua. La solución es clara e incolora. Cualquier opalescencia producida no es más intensa que la suspensión de referencia I.

COLOR DE LA SOLUCIÓN. Preparar una solución patrón con 4.0 mL de una solución de cloruro de cobalto preparada de la siguiente manera: disolver 32.5 g de cloruro de cobalto, en una solución de ácido clorhídrico (1:40) para tener 500 mL. Transferir una alícuota de 2 mL de la solución a un matraz de 200 mL y llevar al aforo con agua. Agregar SR de amoníaco hasta que la solución cambie de color rosa a verde, adicionar SA de ácido acético-acetato de sodio (pH 6.0) calentar a 60 °C

y después agregar 5 gotas de SI de naranja de xilenol. Titular con SV de edetato disódico 0.05 M hasta que la solución cambie a color amarillo. La SV de edetato disódico 0.05 M es equivalente a 11.90 mg de CoCl₂·6H₂O. Diluir el resto de la solución de cloruro de cobalto con solución de ácido clorhídrico (1:40) para tener 59.5 mg de CoCl₂·6H₂O, de acuerdo a los resultados de la titulación.

Agregar 23.3 mL de una solución de dicromato de potasio preparada de la siguiente manera: disolver 0.400 g de dicromato de potasio en 500 mL agua, y 72.7 mL de agua. Transferir 0.5 mL de la solución patrón a un tubo de ensayo y agregar 9.5 mL de agua. Cualquier color producido no es más intenso que esta solución de referencia.

ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Contiene no más de 9.9 UE/mg de clorhidrato de ondansetrón.

ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.

LÍMITE DEL COMPUESTO RELACIONADO D DE ONDANSETRÓN. MGA 0241, CLAR. Contiene no más del 0.12 %.

Fase móvil. Mezcla de solución de fosfato monobásico de potasio 0.02 M previamente ajustada a un pH de 5.4 con solución de hidróxido de sodio 1 M:acetonitrilo (80:20). Hacer ajustes si es necesario, filtrar y desgasificar.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de compuesto relacionado D de ondansetrón en fase móvil que contenga 0.4 µg/mL de compuesto relacionado D de ondansetrón.

Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución en fase móvil que contenga 0.6 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado D de ondansetrón y 1 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado C de ondansetrón, respectivamente.

Preparación de la muestra. Transferir un volumen exactamente medido de la muestra equivalente a 10 mg de ondansetrón a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.

Condiciones del equipo. Columna de 25 cm×4.6 mm empacada con L10, detector de luz UV a una longitud de onda de 328 nm, velocidad de flujo de 1.5 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la solución de aptitud del sistema y registrar los picos respuesta, el tiempo de retención relativo es aproximadamente de 0.8 para el compuesto relacionado C de ondansetrón y 1.0 para el compuesto relacionado D de ondansetrón y la resolución R, entre el compuesto relacionado C de ondansetrón y el compuesto relacionado D de ondansetrón es no menor que 1.5. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, 20 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, la eficiencia de la columna determinada para el pico del compuesto relacionado D no es menor que 400 platos teóricos y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %.

Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus

correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad del compuesto relacionado D de ondansetrón en el volumen de muestra tomado por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro del compuesto relacionado D de ondansetrón en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

PUREZA CROMATOGRÁFICA. MGA 0241, CLAR. No más de 0.2 % de cualquier impureza individual y el total de impurezas, incluyendo el porcentaje encontrado en la prueba del compuesto relacionado D, no es mayor de 0.5 %.

Fase móvil y condiciones del equipo. Proceder como se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema. Preparar como se indica en el *límite del compuesto relacionado D de ondansetrón*.

Preparación de la muestra. Preparar como se indica en la *Valoración*.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo (20 µL) de la solución de aptitud del sistema, registrar los picos respuesta e identificar los picos del compuesto relacionado C de ondansetrón y del compuesto relacionado D de ondansetrón basado en los tiempos de retención relativos de aproximadamente 0.35 y 0.37 respectivamente. Inyectar al cromatógrafo (10 mL) de la preparación de la muestra, registrar los picos respuesta y medir los picos respuesta (*Nota:* ignorar el pico del compuesto relacionado D de ondansetrón). Calcular el porcentaje de cada impureza en el volumen de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$100 \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Donde:

r_i = Pico respuesta para cada impureza.

r_s = Suma de todos los picos respuesta.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Fase móvil. Mezcla de solución de fosfato monobásico de potasio 0.02 M previamente ajustada a un pH de 5.4 con solución de hidróxido de sodio 1 M:acetonitrilo (50:50). Hacer ajustes si es necesario, filtrar y desgasificar.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón en fase móvil que contenga 0.1 mg/mL de clorhidrato de ondansetrón.

Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución en fase móvil que contenga 0.1 mg/mL de la SRef-FEUM de

clorhidrato de ondansetrón y 50 µg/mL de la SRef del compuesto relacionado A de ondansetrón respectivamente.

Preparación de la muestra. Transferir con exactitud un volumen de la muestra equivalente a 2 mg de ondansetrón a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.

Condiciones del equipo. Columna de 20 cm×4.6 mm empacada con L10, detector de luz UV a una longitud de onda de 216 nm, velocidad de flujo de 1.5 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces por separado volúmenes iguales (10 µL) de la solución de aptitud del sistema registrar los picos respuesta. El tiempo de retención relativo es de aproximadamente de 1.0 para el ondansetrón y 1.1 para el compuesto relacionado A de ondansetrón y la resolución R entre el compuesto relacionado A de ondansetrón y ondansetrón no es menor que 1.5. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces (10 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta, el factor de coeleo no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación por duplicado de inyecciones no es mayor que 1.5 %. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de ondansetrón C₁₈H₁₉N₃O en el volumen de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{293.36}{329.83} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de clorhidrato de ondansetrón en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Área bajo el pico respuesta obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico respuesta obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

293.36 = Peso molecular de ondansetrón.

329.83 = Peso molecular del clorhidrato de ondansetrón anhidro.