

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. TABLETAS

Contienen clorhidrato de ondansetrón equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % 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. 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.

B. MGA 0351.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM en alcohol que contenga 2 mg/mL y tratar como se indica en la preparación de la muestra a partir de “evaporar el solvente...”

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de ondansetrón, pasar a un matraz erlenmeyer de 100 mL. Agregar 50 mL de alcohol y agitar. Pasar a través de un filtro de 0.45 µm a un vaso de precipitados y evaporar el solvente sobre un evaporador rotatorio. Secar el residuo a 105 °C durante 1 h. El espectro IR del residuo de la muestra en bromuro de potasio corresponde al de una preparación de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón en el rango espectral de 3800 a 650 cm⁻¹.

Criterio de aceptación. La muestra presenta bandas a 1621, 1481, 1281 y 758 cm⁻¹. Similar al de la dispersión de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón en bromuro de potasio.

LIMITES MICROBIANOS. MGA 0571. Libre de microorganismos patógenos. La muestra contiene no más de

1000 UFC/g de microorganismos mesófilos aerobios y no más de 100 UFC/g de hongos filamentosos y levaduras.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.

DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 80 %.

Medio de disolución. Agua desgasificada.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón en medio de disolución que contenga 10 µg/mL de clorhidrato de ondansetrón.

Preparación de la muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL del medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 15 min, filtrar inmediatamente un volumen de esta solución a través de un filtro de 0.45 nm de porosidad y diluir, si es necesario, con medio de disolución para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia. Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. A la longitud de onda de máxima absorbancia de 310 nm en celdas de 1 cm y medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de ondansetrón (C₁₈H₁₉N₃O) disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{100CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M} \right) \left(\frac{293.36}{329.83} \right)$$

Donde:

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

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

293.36 = Peso molecular de ondansetrón.

329.83 = Peso molecular de clorhidrato de ondansetrón anhidro.

IMPUREZAS ORGANICAS. MGA 0241, CLAR.

Solución reguladora y fase móvil. Preparar como se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución en fase móvil que contenga 0.05 mg/mL de la SRef compuesto relacionado A de ondansetrón: 3-[(dimetilamino)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona y 0.1 mg/mL de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón, respectivamente.

Preparación concentrada de referencia. Preparar como se indica en la *Valoración*.

Preparación de referencia. Pasar una alícuota de 3 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 1.5 µg/mL de ondansetrón.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de ondansetrón, pasar

a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 70 mL de fase móvil y someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 20 min, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Centrifugar la solución. Filtrar una porción de la solución a través de un filtro de 0.45 µm de porosidad y usar el filtrado.

Condiciones del equipo. Como se indica en la *Valoración*.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces por separado 10 µL la solución de aptitud del sistema y la preparación de referencia, registrar los picos respuesta, la resolución no es menor que 2.0 entre los picos de compuesto relacionado A de ondansetrón y ondansetrón; el coeficiente de variación no es mayor que 5.0 % en la preparación de referencia. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo 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 el porcentaje de cada impureza en la porción de tabletas tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100}{F} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$$

Donde:

A_m = Área bajo el pico respuesta individual para cada impureza obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra

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

C_{ref} = Cantidad de ondansetrón (base) en miligramos por mililitro en la preparación de referencia.

C_m = Cantidad de ondansetrón en miligramos por mililitro en la preparación de la muestra.

F = Factor de respuesta relativo

Criterios de aceptación.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación. No más del (%)
2-metilimidazol	0.22	0.53	0.2
Compuesto relacionado C de ondansetrón ¹	0.40	1.2	0.2
Compuesto relacionado D de ondansetrón ²	0.47	1.3	0.1
Compuesto relacionado A de ondansetrón ³	0.87	0.90	0.2
Desmetilondansetrón ⁴	0.90	0.91	0.2
Ondansetrón	1.0	-	-

Cualquier otro producto de degradación individual no especificado	-	1.0	0.2
Total de impurezas	-	-	1.0

No deben ser incluidas en el total de impurezas.

¹ 9-metil 1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona.

² 9-metil-3-metileno-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona.

³ 3-[(dimetilamino)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-ona.

⁴ 3-[(1H-imidazol-1-il)metil]-9-metil-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-ona.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Solución amortiguadora. Pesar 2.7 g de fosfato monobásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1000 mL disolver y llevar al aforo con agua y mezclar. Ajustar el pH a 5.4 con solución de hidróxido de sodio 0.1 N.

Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo:solución amortiguadora (1:4).

Diluyente. Mezcla de acetonitrilo:solución amortiguadora (1:1).

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de ondansetrón en diluyente que contenga 0.05 mg/mL de ondansetrón (base).

Preparación concentrada de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de ondansetrón a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 70 mL del diluyente, someter a la acción de un baño de ultrasonido alrededor de 20 min, llevar al aforo con diluyente y mezclar. Centrifugar un volumen de esta solución.

Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de 10 mL del sobrenadante de la preparación de la muestra concentrada a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con diluyente, mezclar. Filtrar a través de un filtro de 0.45 µm y usar el filtrado, 0.05 mg/mL de ondansetrón.

Condiciones del equipo. Columna de 25 cm×4.6 mm empacada con L10 de 5 µm, velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Detector de luz UV a una longitud de onda de 216 nm.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el factor de coeleo no es mayor que 2.0, el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %. 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 la porción de tableta tomada por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

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

D = Factor de dilución de la muestra.

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

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

CONSULTA