

## Clorhidrato de Loperamida

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

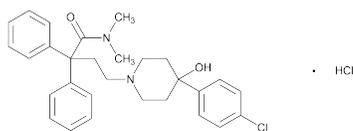
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Loperamida. El propósito de esta revisión es abordar la omisión involuntaria de texto que fue publicado en *Pharmacopeial 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](mailto: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- $\alpha,\alpha$ -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):  
Clorofenilpiperidinol;

4-(4-Clorofenil)piperidin-4-ol.  
C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClNO 211,69  
Descloroloperamida;  
4-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.  
C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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.  
C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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.  
C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 493,04  
Anhidroloperamida;  
4-[4-(4-Clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.  
C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O 459,02  
Loperamida piperidinolamida;  
1,4-Bis[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difenilbutan-1-ona.  
C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 643,64  
Análogo bifenílico de loperamida;  
4-[4-(4'-Clorobifenil-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida.  
C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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.  
C<sub>47</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 778,85▲ (USP 1-may-2020)