

lohexol

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–jul–2019
Fecha Oficial	01–ago–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

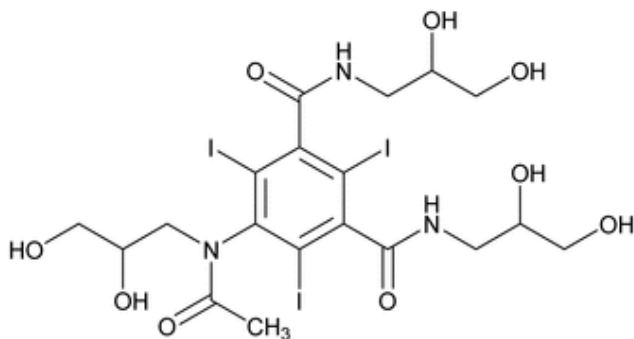
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de lohexol. El propósito de esta revisión es reincorporar la indicación “Excluir los picos con un tiempo de retención relativo entre 0,84 [relativo al isómero endode iohexol (primer pico principal)] y el del isómero endode iohexol” que estaba en la monografía oficial en *USP36–NF31*.

Se actualizaron las referencias existentes de los reactivos para mantener la uniformidad con los nombres de entrada de los reactivos. Para información adicional sobre las referencias cruzadas de los reactivos, por favor ver el [Anuncio Farmacopeico](#) relacionado.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ravi Ravichandran, Enlace Científico Principal (301-279-0434 o rr@usp.org).

Iohexol



$C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$ 821,14
1,3-Benzenedicarboxamide, 5-[acetyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N,N'*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo;
N,N'-Bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[*N*-(2,3-dihydroxypropyl)acetamido]-2,4,6-triiodoisoftalamida [66108-95-0].

DEFINICIÓN

El Iohexol contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de Iohexol ($C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$), calculado con respecto a la sustancia anhidra.

IDENTIFICACIÓN

- A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197K)
- B.** Los tiempos de retención de los dos picos principales de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución de aptitud del sistema*, según se obtienen en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Muestra: 500 mg de Iohexol

Solución muestra: Transferir la *Muestra* a un matraz Erlenmeyer de 125 mL con tapón de vidrio. Agregar 25 mL de hidróxido de sodio 1,25 N y 500 mg de cinc en polvo. Conectar el matraz a un condensador de reflujo y someter a reflujo durante 1 hora. Enfriar el matraz a temperatura ambiente, enjuagar el condensador con 20 mL de agua, desconectar el matraz del condensador y pasar la mezcla a través de un filtro. Enjuagar el matraz y el filtro minuciosamente con pequeñas porciones de agua, agregando los enjuagues al filtrado. Agregar 5 mL de ácido acético glacial.

Sistema volumétrico

(Ver *Volumetría* (541).)

Modo: Valoración directa

Solución volumétrica: Nitrato de plata 0,1 N SV

Detección del punto final: Potenciométrica

Análisis: Valorar la *Solución muestra* con nitrato de plata 0,1 N SV.

Calcular el porcentaje de Iohexol ($C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$) en la porción de Iohexol tomada:

$$\text{Resultado} = [(V \times N \times F)/W] \times 100$$

- V = volumen de la *Solución volumétrica* consumida por la *Muestra* (mL)
 N = normalidad de la *Solución volumétrica* (mEq/mL)
 F = peso equivalente de Iohexol, 273,7 mg/mEq
 W = peso de la *Muestra* (mg)

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

IMPUREZAS

LÍMITE DE COMPUESTOS IÓNICOS

Enjuagar todo el material de vidrio cinco veces con agua destilada.

Solución estándar: 0,002 mg/mL de cloruro de sodio en agua

Solución muestra: 1 g de Iohexol en 50 mL de agua

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Criterios de aceptación: La conductancia específica de la *Solución muestra* es no mayor que la de la *Solución estándar* (equivalente a 0,01% de compuestos iónicos como cloruro de sodio).

LÍMITE DE YODURO LIBRE

Muestra: 5 g de Iohexol

Solución muestra: Disolver la *Muestra* en 20 mL de agua.

Sistema volumétrico

(Ver *Volumetría* (541).)

Modo: Valoración directa

Solución volumétrica: Nitrato de plata 0,001 N SV

Detección del punto final: Potenciométrica

Análisis

Calcular el porcentaje de yoduro libre en la porción de *Muestra* tomada:

$$\text{Resultado} = [(V \times N \times F)/W] \times 100$$

V = volumen de la *Solución volumétrica* consumida por la *Muestra* (mL)

N = normalidad de la *Solución volumétrica* (mEq/mL)

F = peso equivalente de yoduro, 126,9 mg/mEq

W = peso de la *Muestra* (mg)

Criterios de aceptación: No más de 0,001%

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A: Acetonitrilo

Solución B: Agua

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	1	99
60	13	87

Solución de aptitud del sistema: 1,5 mg/mL de ER Iohexol USP y 0,0075 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Iohexol USP en agua

Solución muestra: 1,5 mg/mL de Iohexol

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—El Iohexol puede dar dos picos no resueltos debidos al isomerismo exo–endo. Además, un pico pequeño debido a Iohexol aparece usualmente en el borde frontal del primer pico principal. Este pico pequeño tiene un tiempo de retención de aproximadamente 1,2 minutos menos que el primer pico principal. Los tiempos de retención relativos para

compuesto relacionado A de iohexol, isómero endo de iohexol, isómero exo de iohexol y los picos de compuestos O-alkilados son 0,85; 0,96; 1,0 y 1,1–1,4, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 5,0 entre compuesto relacionado A de iohexol e isómero exo (el segundo y mayor de los picos) de iohexol

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuestos O-alkilados y cualquier otra impureza individual en la porción de iohexol tomada. ▲Excluir los picos con un tiempo de retención relativo entre 0,84 [relativo al isómero endo de iohexol (primer pico principal)] y el del isómero endo de iohexol. ▲ (BR 1-Ago-2019) No tomar en cuenta los picos menores o iguales a 0,03% de los picos principales.

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza
 r_T = suma de las respuestas de todos los picos

Criterios de aceptación

Compuestos O-alkilados: No más de 0,6%
Cualquier impureza individual: No más de 0,1%
Impurezas totales excluyendo los compuestos O-alkilados: No más de 0,3%

• LÍMITE DE 2-METOXIETANOL

Solución de estándar interno: 0,01 mg/mL de alcohol butílico secundario en agua

Solución madre del estándar: 0,005 mg/mL de metanol y 0,01 mg/mL de alcohol isopropílico, de alcohol butílico secundario y de 2-metoxietanol en *Solución de estándar interno*

Solución estándar: Transferir aproximadamente 0,25 g de ER Iohexol USP y 1,0 mL de *Solución madre del estándar* a un vial para muestreo de fase gaseosa y sellar el vial con un septo y una tapa precintada.

Solución muestra: Transferir aproximadamente 0,25 g de Iohexol y 1,0 mL de *Solución de estándar interno* a un vial para muestreo de fase gaseosa y sellar el vial con un septo y una tapa precintada.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: Cromatografía de Gases con un muestreador automático de fase gaseosa adecuado

Detector: Ionización a la llama

Columna: Sílice fundida, de 0,53 mm × 30 m; recubierta con fase G16 de 1 μm

Temperaturas

Muestreador automático: 105°

Aguja: 130°–140°

Inyector: 150°

Detector: 200°

Columna: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
40	—	40	3
40	8	100	1

Gas transportador: Helio

Velocidad de flujo: 11 mL/min

Volumen de inyección: 1 mL de la fase gaseosa

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos típicos para metanol, alcohol isopropílico, alcohol butílico secundario y 2-metoxietanol son 0,5; 0,6; 1,0 y 1,9, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,0 entre metanol y alcohol isopropílico

Desviación estándar relativa: No más de 10,0% para el cociente entre 2-metoxietanol y estándar interno

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad de 2-metoxietanol en la porción de Iohexol tomada:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U)$$

R_U = cociente de respuesta entre los picos de 2-metoxietanol y estándar interno de la *Solución muestra*

R_S = cociente de respuesta entre los picos de 2-metoxietanol y estándar interno de la *Solución estándar*

C_S = concentración de 2-metoxietanol en la *Solución estándar* (μg/mL)

C_U = concentración de Iohexol en la *Solución muestra* (g/mL)

Criterios de aceptación: No más de 20 μg/g de 2-metoxietanol

• LÍMITE DE 3-CLOROPROPANO-1,2-DIOL

Solución estándar: 0,025 mg/mL de 3-cloropropano-1,2-diol en acetato de etilo

Solución muestra: Transferir 1 g de Iohexol a un separador. Disolver en 1 mL de agua. Extraer 4 veces con 2 mL de acetato de etilo y combinar los extractos. Secar los extractos combinados con sulfato de sodio anhidro. Filtrar y lavar el filtro con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Combinar el lavado con el filtrado y concentrar hasta un volumen de 0,7 mL, usando un baño de agua tibia y una corriente de nitrógeno. Diluir con acetato de etilo hasta 2 mL.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: Cromatografía de Gases

Detector: Ionización a la llama

Columna: Capilar de sílice fundida, de 0,32 mm × 30 m; con una capa ligada de fase G46 de 1 μm

Temperaturas

Inyector: 230°

Detector: 250°

Columna: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
80	—	80	2
80	15	275	—
275	—	275	2

Gas transportador: Helio a 1 mL/min

Volumen de inyección: 2 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—El tiempo de retención del pico de 3-cloropropano-1,2-diol es aproximadamente 8 minutos.]

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Criterios de aceptación: El área del pico principal de la *Solución muestra* es no mayor que el área del pico principal de la *Solución estándar* (no más de 0,0025%).

• **LÍMITE DE AMINA AROMÁTICA LIBRE**

Solución A: 3 mg/mL de diclorhidrato de *N*-(1-naftil)etilendiamina en una mezcla de propilenglicol y agua (70:30)

Solución madre del estándar: 10 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Iohexol USP en agua

Solución estándar: Transferir 5 mL de agua y 10,0 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 25 mL.

Solución muestra: Transferir 200 mg de Iohexol a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 15 mL de agua y mezclar hasta disolver.

Blanco: Agregar 15 mL de agua a un matraz volumétrico de 25 mL.

Condiciones instrumentales

Modo: Vis

Longitud de onda analítica: 495 nm

Celda: 5 cm

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Al realizar los siguientes pasos, mantener los matraces en agua con hielo y protegerlos, tanto como sea posible, de la luz hasta que se hayan agregado todos los reactivos.

Tratar las *Muestras* según se indica a continuación. Colocar el matraz en un baño de hielo durante 5 minutos. Agregar 1,5 mL de ácido clorhídrico 6 N y mezclar agitando por rotación suave. Agregar 1,0 mL de solución de nitrito de sodio (20 mg/mL) y dejar en reposo en el baño de hielo durante 4 minutos. Retirar el matraz del baño de hielo, agregar 1,0 mL de solución de ácido sulfámico (40 mg/mL) y agitar por rotación suave hasta que cese la emisión de gases. [PRECAUCIÓN—Se produce una presión considerable.] Agregar 1,0 mL de *Solución A*, diluir con agua a volumen y dejar en reposo durante 5 minutos. Medir la absorbancia de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* contra la *Solución blanco*.

Criterios de aceptación: La absorbancia de la *Solución muestra* es no mayor que la de la *Solución estándar* (no más de 0,05% de amina aromática libre).

PRUEBAS ESPECÍFICAS

• **COLOR DE LA SOLUCIÓN**

Solución muestra: 647,2 mg/mL

Blanco: Agua

Condiciones instrumentales

Modo: UV-Vis

Longitudes de onda analítica: 400; 420 y 450 nm

Celda: 1 cm

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Blanco*

Pasar la *Solución muestra* a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,22 µm.

Determinar las absorbancias de la *Solución muestra* contra el *Blanco*.

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Longitudes de onda (nm)	No más de (unidades de absorbancia)
400	0,180
420	0,030
450	0,015

• **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I*: No más de 4,0%

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Iohexol USP

ER Compuesto Relacionado A de Iohexol USP

5-(Acetilamino)-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida.

C₁₆H₂₀I₃N₃O₇ 747,06

ER Compuesto Relacionado B de Iohexol USP

5-Amino-*N,N'*-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-1,3-benzenodicarboxamida.

C₁₄H₁₈I₃N₃O₆ 705,02