

Zolmitriptán, Tabletas de Desintegración Oral

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	24-abr-2020
Fecha Oficial	01-may-2020
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 Zolmitriptán, Tabletas de Desintegración Oral. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. También se ha agregado una sección de *Etiquetado*.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca Alltima C18. El tiempo de retención típico para zolmitriptán es aproximadamente 4,4 minutos.

El Boletín de Revisión de Zolmitriptán, Tabletas de Desintegración Oral reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Nicholas Garito Jr., Enlace Científico (301-816-8321 o njg@usp.org).

Zolmitriptán, Tabletas de Desintegración Oral

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Desintegración Oral de Zolmitriptán contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El espectro UV del pico de zolmitriptán de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Disolver 2 mL de trietilamina en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (15:85)

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Zolmitriptán USP en metanol

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Zolmitriptán USP en *Fase móvil*, a partir de un volumen adecuado de *Solución madre del estándar*

Solución madre de la muestra: 0,25 mg/mL de zolmitriptán en metanol, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 20 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 75% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 30 minutos. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con metanol a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 0,025 mg/mL de zolmitriptán en *Fase móvil*, a partir de un volumen adecuado de *Solución madre de la muestra*. Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm. Para la prueba de *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de longitud de onda 200–300 nm.

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de zolmitriptán

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de zolmitriptán de la *Solución muestra*

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

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

C_U = concentración nominal de zolmitriptán en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

- **DESINTEGRACIÓN** (701): No más de 30 segundos

Cambio en la redacción:

- **DISOLUCIÓN** (711)

▲ **Prueba 1**▲ (BR 1-may-2020)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 15 min

Analizar la muestra en análisis usando el *Procedimiento cromatográfico* o el ▲ *Procedimiento espectroscópico*.▲ (BR 1-may-2020)

Procedimiento cromatográfico

Solución amortiguadora, Fase móvil, Solución madre del estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,005 mg/mL de ER

Zolmitriptán USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de zolmitriptán de la *Solución muestra*

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

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada de zolmitriptán (mg/Tablaleta)

▲ **Procedimiento espectroscópico**▲ (BR 1-may-2020)

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER

Zolmitriptán USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,2 μ m.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Aproximadamente 283 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

2

- C_s = concentración de ER Zolmitriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada de zolmitriptán (mg/ Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$)

▲ **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 15 min

Solución amortiguadora: Agregar 7,8 g de fosfato monobásico de sodio a 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (15:85)

Solución madre del estándar: 0,33 mg/mL de ER Zolmitriptán USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Zolmitriptán USP a un matraz volumétrico apropiado y agregar un volumen de *Medio* equivalente al 70% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido para facilitar la disolución. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: ($L/500$) mg/mL de zolmitriptán, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada de zolmitriptán, en mg/ Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 μm

Temperaturas:

Muestreador automático: 5°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de zolmitriptán

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de zolmitriptán de la *Solución muestra*

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

C_s = concentración de ER Zolmitriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada de zolmitriptán (mg/ Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de zolmitriptán ($C_{16}H_{21}N_3O_2$)▲ (BR 1-may-2020)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Diluyente: Metanol y agua (25:75)

Solución A: 2,7 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	95	5
15	92	8
45	86	14
55	55	45
60	55	45
62	95	5
75	95	5

Solución madre de impurezas: 0,2 mg/mL de ER Compuesto Relacionado E de Zolmitriptán USP y de ER Compuesto Relacionado G de Zolmitriptán USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: 0,25 mg/mL de ER Zolmitriptán USP y 0,002 mg/mL de ER Compuesto Relacionado E de Zolmitriptán USP y de ER Compuesto Relacionado G de Zolmitriptán USP en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Disolver una cantidad adecuada de ER Zolmitriptán USP en un matraz volumétrico adecuado que contenga un volumen de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver. Transferir un volumen adecuado de *Solución madre de impurezas* al matraz. Diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Zolmitriptán USP en metanol

Solución estándar: 0,001 mg/mL de ER

Zolmitriptán USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,25 mg/mL de zolmitriptán, a partir de no menos de 5 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el número requerido de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 25% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 30 minutos, agitando intermitentemente. Enfriar a temperatura ambiente. Diluir con agua a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector

Para zolmitriptán y compuesto relacionado E de zolmitriptán, así como cualquier otro producto de degradación no especificado: UV 223 nm

Para zolmitriptán y compuesto relacionado G de zolmitriptán: UV 235 nm

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

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud: Usar 223 nm para la evaluación de la aptitud del sistema.

Resolución: No menos de 5,0 entre zolmitriptán y compuesto relacionado E de zolmitriptán, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para zolmitriptán, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de compuesto relacionado G de zolmitriptán en la porción de Tabletas tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado G de zolmitriptán a 235 nm de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de zolmitriptán a 235 nm de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Zolmitriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de zolmitriptán en la *Solución muestra* (mg/mL)
 F = factor de respuesta relativa para compuesto relacionado G de zolmitriptán (ver la *Tabla 2*)

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado E de zolmitriptán y de cualquier otro producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado E de zolmitriptán o de cualquier otro producto de degradación no especificado a 223 nm de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de zolmitriptán a 223 nm de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Zolmitriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de zolmitriptán en la *Solución muestra* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta las impurezas menores de 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado G de zolmitriptán	0,66	1,2	0,2
Zolmitriptán	1,0	—	—
Compuesto relacionado E de zolmitriptán	1,30	1,0	0,6
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales	—	—	1,5

REQUISITOS ADICIONALES

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

Agregar lo siguiente:

- ▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-may-2020)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**
 ER Zolmitriptán USP
 ER Compuesto Relacionado E de Zolmitriptán USP
 Óxido de (S)-N,N-dimetil-2-[5-[(2-oxooxazolidin-4-il)metil]-1H-indol-3-il]etanamina.
 $C_{16}H_{21}N_3O_3$ 303,36
 ER Compuesto Relacionado G de Zolmitriptán USP
 (S)-4-(4-Aminobencil)oxazolidin-2-ona.
 $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 192,21