



Almotriptán, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–ene–2017
Fecha Oficial Aplicable	1–feb–2017
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 Almotriptán, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la Prueba de Disolución 2 para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones de disolución y criterios de aceptación distintos. También se agrega una sección de *Etiquetado*.

El Boletín de Revisión de Almotriptán, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather Joyce, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301–998–6792 o hrj@usp.org).

Almotriptán, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Almotriptán contienen una cantidad de malato de almotriptán ($C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_6O_5$) equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de almotriptán ($C_{17}H_{25}N_3O_2S$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197F)

Muestra: Someter a ultrasonido 5 Tabletas reducidas a polvo en 25 mL de agua. Extraer la suspensión con 25 mL de cloruro de metileno y desechar la fase orgánica. Agregar 25 mL de cloruro de metileno adicionales y 3 mL de hidróxido de sodio 1 N. Extraer la base precipitada en la capa orgánica. Secar con sulfato de sodio anhidro y evaporar el disolvente orgánico. Preparar el residuo aceitoso como una película sobre un pellet de cloruro de sodio.

Criterios de aceptación: El espectro IR obtenido de la *Muestra* corresponde al espectro de ER Malato de Almotriptán USP preparado de manera similar.

- 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

Proteger las muestras, los Estándares de Referencia y las soluciones que los contienen de la luz.

Solución amortiguadora: Agregar 10 mL de trietilamina por cada 1000 mL de ácido fosfórico 0,01 M. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (10:90)

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Malato de Almotriptán USP en *Fase móvil*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución madre de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Almotriptán USP, de ER Compuesto Relacionado C de Almotriptán USP y de ER Compuesto Relacionado D de Almotriptán USP en metanol. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución de aptitud del sistema: 0,001 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Almotriptán USP, de ER Compuesto Relacionado C de Almotriptán USP y de ER Compuesto Relacionado D de Almotriptán USP, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema* en *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de almotriptán, a partir de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 8 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de *Fase móvil* equivalente al 80% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante no menos de 10 minutos y diluir con *Fase móvil* a volumen. Mezclar durante 30 minutos y centrifugar. Pasar una porción del sobrenadante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 2,1 mm × 10 cm; relleno L1 de 1,8 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 0,55 mL/min

Volumen de inyección: 3 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre los picos de compuesto relacionado C de almotriptán y almotriptán, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 3,0, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de almotriptán ($C_{17}H_{25}N_3O_2S$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de almotriptán, 335,46

M_{r2} = peso molecular de malato de almotriptán, 469,55

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0% de la cantidad declarada de almotriptán

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

• Prueba 1 (BR 01-feb-2017)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 15 min

Solución estándar: (L/600) mg/mL de ER Malato de Almotriptán USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

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

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica

Para Tabletas con un contenido declarado de 6,25 mg: 228 nm

Para Tabletas con un contenido declarado de 12,5 mg: 284 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de almotriptán ($C_{17}H_{25}N_3O_2S$) como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

2 Almotriptán

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Malato de Almotriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 M_{r1} = peso molecular de almotriptán, 335,46
 M_{r2} = peso molecular de malato de almotriptán, 469,55

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de almotriptán (C₁₇H₂₅N₃O₂S)

- **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; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución madre del estándar: 0,425 mg/mL de ER Malato de Almotriptán USP, equivalentes a 0,30 mg/mL de almotriptán, en agua

Solución estándar: 0,021 mg/mL de ER Malato de Almotriptán USP, equivalentes a 0,015 mg/mL de almotriptán, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros 5 mL. Usar el filtrado remanente.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 283 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la cantidad disuelta de almotriptán (C₁₇H₂₅N₃O₂S) como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Malato de Almotriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 M_{r1} = peso molecular de almotriptán, 335,46
 M_{r2} = peso molecular de malato de almotriptán, 469,55

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de almotriptán (C₁₇H₂₅N₃O₂S). (BR 01-feb-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Análisis

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

Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* e identificar los componentes basándose en sus tiempos de retención relativos, según se indican en la *Tabla 1*.

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de *Tabletas* tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de almotriptán de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Malato de Almotriptán USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de almotriptán en la *Solución muestra* (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de almotriptán, 335,46
 M_{r2} = peso molecular de malato de almotriptán, 469,55

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Espiroalmotriptán ^a	0,32	0,4
2-Hidroxialmotriptán ^b	0,47	0,2
Compuesto relacionado B de almotriptán ^c	0,82	—
Compuesto relacionado C de almotriptán ^c	0,93	—
Almotriptán	1,0	—
Compuesto relacionado D de almotriptán	1,39	0,2
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Productos de degradación totales	—	1,0

^a 1'-Metil-5-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)metil]espiro[indolino-3,3'-pirrolidin]-2-ol.

^b 3-[2-(Dimetilamino)etil]-5-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)metil]-1H-indol-2-ol.

^c Esta es una impureza del proceso, que se incluye en esta tabla sólo para fines de identificación. Esta impureza se controla en el fármaco. Esta impureza no debe informarse en el medicamento y no debe incluirse en el total de los productos de degradación.

REQUISITOS ADICIONALES

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

Agregar lo siguiente:

- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada solo si no se usa la *Prueba 1*. (BR 01-feb-2017)
- **ESTANDARES DE REFERENCIA USP (11)**
 ER Malato de Almotriptán USP
 ER Compuesto Relacionado B de Almotriptán USP
 Hemifumarato de 2-{5-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)metil]-1H-indol-3-il}etanamina.
 C₁₅H₂₂N₃O₂S · 1/2C₄H₄O 365,46
 ER Compuesto Relacionado C de Almotriptán USP
 N-Metil-2-{5-[(pirrolidin-1-ilsulfonil)metil]-1H-indol-3-il}etanamina.
 C₁₆H₂₃N₃O₂S 321,44
 ER Compuesto Relacionado D de Almotriptán USP
 N-Oxido de 1-[(3-[2-(dimetilamino)etil]indol-5-il)metil]sulfonil]pirrolidina.
 C₁₇H₂₅N₃O₃S 351,46