

Galantamina, Cápsulas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–dic–2017
Fecha Oficial	01–ene–2018
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 ha revisado la monografía de Galantamina, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar una prueba de disolución para medicamentos aprobados por la FDA.

- La Prueba de Disolución 6 fue validada usando una columna L7 con relleno de sílice desactivada para bases, marca Hypersil BDS C8. El tiempo de retención típico de galantamina es aproximadamente 3,3 minutos.

Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo *USP* vigente.

El Boletín de Revisión de Galantamina, Cápsulas de Liberación Prolongada reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento* de *USP 41–NF 36*.

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

Galantamina, Cápsulas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Galantamina contienen bromhidrato de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$) equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$). [NOTA—Durante los siguientes procedimientos, proteger las muestras, el Estándar de Referencia y las soluciones que los contengan de la luz usando material de vidrio con protección actínica.]

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

Muestra: Preparar una dispersión en bromuro de potasio, según se indica a continuación. Retirar cuatro perlas del interior de una Cápsula. Moler las perlas hasta obtener un polvo fino y combinar con bromuro de potasio.

Estándar: Preparar una dispersión en bromuro de potasio usando ER Bromhidrato de Galantamina USP.

Criterios de aceptación: Los espectros IR de la *Muestra* y el *Estándar* presentan bandas de absorción similares a $2800\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$, $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ y $850\text{--}750\text{ cm}^{-1}$.

- **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: 4,0 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con hidróxido de sodio 5 N SR a un pH de 6,5

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

Solución madre del estándar: 0,62 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,48 mg/mL de galantamina), que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Bromhidrato de Galantamina USP a un matraz adecuado y disolver en un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen del matraz. Diluir con *Solución amortiguadora* a volumen.

Solución estándar: 0,048 mg/mL de galantamina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Solución amortiguadora*

Solución madre de la muestra: Preparar la solución usando la concentración nominal apropiada de galantamina provista en la *Tabla 1*. Transferir el contenido de 10 Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen final del matraz, someter a ultrasonido durante 15 minutos y mezclar durante 20 minutos. Agregar un volumen de *Solución amortiguadora* adecuado para completar el 80% del volumen final del matraz y mezclar durante 90 minutos. Diluir con *Solución amortiguadora* a volumen.

Tabla 1

Contenido por Cápsula (mg/Cápsula)	Concentración Nominal de Galantamina (mg/mL)
8	0,32
16	0,32
24	0,48

Solución muestra: Nominalmente 0,048 mg/mL de galantamina, que se prepara según se indica a continuación, a partir de *Solución madre de la muestra*. Transferir un volumen adecuado de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico apropiado y diluir con *Solución amortiguadora* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Desechar los primeros 5 mL y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 288 nm

Columna: 4,6 mm \times 15,0 cm; relleno L1 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,7

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la porción de Cápsulas 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35

M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Fosfato monobásico de potasio 0,05 M de pH 6,5; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión [NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en www.qia-llc.com con el número de catálogo CAPWHT-2S.]

Tiempos: 1; 4 y 12 h

Solución amortiguadora: 1 g/L de 1-hexanosulfonato de sodio en agua. Agregar 0,5 mL de ácido fosfórico por L.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (20:80)

Solución madre del estándar: 0,57 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,44 mg/mL de galantamina) en *Medio*

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de galantamina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada de galantamina, en mg/Cápsula.

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 .

Sistema cromatográfico

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

2 Galantamina

Modo: HPLC
Detector: UV 280 nm
Columna: 4,6 mm × 15,0 cm; relleno L1 de 5 µm
Velocidad de flujo: 1 mL/min
Volumen de inyección: 50 µL
Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de galantamina

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 concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = respuesta del pico de la Solución muestra
 r_s = respuesta del pico de la Solución estándar
 C_s = concentración de ER Bromhidrato de Galantamina USP en la Solución estándar (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35
 M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_s)]] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de Medio, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V_s = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–40
2	4	40–65
3	12	No menos de 75

La cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 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: Fosfato monobásico de potasio 0,05 M de pH 6,5; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4 y 12 h

Solución A: Transferir 0,5 mL de ácido fosfórico a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga un volu-

men de agua equivalente al 50% del volumen del matraz. Diluir con agua a volumen.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución A (7:93)

Solución madre del estándar: 0,23 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,18 mg/mL de galantamina) en Medio

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de galantamina, a partir de Solución madre del estándar en Medio, donde L es la cantidad declarada de galantamina, en mg/Cápsula.

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 230 nm

Columna: 3,0 mm × 15,0 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 0,7 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de galantamina

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = respuesta del pico de la Solución muestra
 r_s = respuesta del pico de la Solución estándar
 C_s = concentración de ER Bromhidrato de Galantamina USP en la Solución estándar (mg/mL)
 M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35
 M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_s)]] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_s = volumen de la Solución muestra retirada del Medio (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	22–38
2	4	50–70
3	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,56 g/L de hidróxido de sodio, ajustada, si fuera necesario, con ácido fosfórico o hidróxido de sodio 10 N SR a un pH de 6,5); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales de alambre de acero inoxidable

Tiempos: 1; 2; 4 y 12 h

Solución amortiguadora: Agregar 3,0 mL de trietilamina por cada L de 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y ajustar la solución resultante con ácido fosfórico a un pH de 2,5. Pasar a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m y usar el filtrado.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (8:92)

Solución madre del estándar: 0,23 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,18 mg/mL de galantamina) en *Medio*

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de galantamina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada de galantamina, en mg/Cápsula.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm \times 15,0 cm; relleno L1 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

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

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35

M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	18-43
2	2	30-50
3	4	40-65
4	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada, si fuera necesario, con hidróxido de sodio 5 N SR a un pH de 6,5); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempos: 1; 4 y 12 h

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustada, si fuera necesario, con hidróxido de sodio 5 N SR a un pH de 7,5.

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

Solución madre del estándar: 0,11 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,09 mg/mL de galantamina) en *Medio*

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de galantamina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada de galantamina, en mg/Cápsula.

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 230 nm
Columna: 4,6 mm × 15,0 cm; relleno L1 de 5 µm
Temperatura de la columna: 30°
Velocidad de flujo: 1,4 mL/min
Volumen de inyección: 100 µL
Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de galantamina

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 muestraCalcular la concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

 r_U = respuesta del pico de la Solución muestra r_S = respuesta del pico de la Solución estándar C_S = concentración de ER Bromhidrato de Galantamina USP en la Solución estándar (mg/mL) M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35 M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_5)]) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL) V = volumen de Medio, 900 mL L = cantidad declarada (mg/Cápsula) V_5 = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)**Tolerancias:** Ver la *Tabla 5*.**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 40
2	4	45–70
3	12	No menos de 75

La cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.**Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.**Medio:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustada, si fuera necesario, con hidróxido de sodio 0,2 N SR a un pH de 6,5); 900 mL**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivos de sumersión**Tiempos:** 1; 4 y 12 h**Solución amortiguadora:** Agregar 7 mL de trietilamina por cada L de agua.**Fase móvil:** Metanol y Solución amortiguadora (25:75), ajustada con ácido fosfórico o una solución de trietilamina y agua (5:95) a un pH de 6,5**Solución estándar:** 0,025 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,02 mg/mL de galantamina) en Medio**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 280 nm**Columna:** 4,6 mm × 15,0 cm; relleno L7 de 5 µm**Velocidad de flujo:** 1 mL/min**Volumen de inyección:** 20 µL**Tiempo de corrida:** No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de galantamina**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 muestraCalcular la concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

 r_U = respuesta del pico de la Solución muestra r_S = respuesta del pico de la Solución estándar C_S = concentración de ER Bromhidrato de Galantamina USP en la Solución estándar (mg/mL) M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35 M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_5)]) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

 C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL) V = volumen de Medio, 900 mL L = cantidad declarada (mg/Cápsula) V_5 = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)**Tolerancias:** Ver la *Tabla 6*.**Tabla 6**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	10–30
2	4	45–65
3	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

- **Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,5 [6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,46 g/L de hidróxido de sodio en agua ajustada, si fuera necesario, con hidróxido de sodio 0,2 N SR o ácido clorhídrico y agua (1,6: 98,4) a un pH de 6,5]; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4; 10 y 12 h

Solución amortiguadora: 2,7 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Agregar 5 mL de trietilamina a cada litro y ajustar con ácido fosfórico, si fuera necesario, a un pH de 4,8.

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

Solución madre del estándar: 0,11 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,09 mg/mL de galantamina) en *Medio*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada de galantamina, en mg/Cápsula.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 235 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

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

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 concentración (C_i) de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35

M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Calcular la cantidad disuelta de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de galantamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	15–35
2	4	45–65
3	10	No menos de 70
4	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de galantamina ($C_{17}H_{21}NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. • (BR 01-ene-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A: 1,7 g/L de fosfato dibásico de potasio y 3,0 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8 • (BR 01-ene-2018)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Velocidad de Flujo (mL/min)
0	97	3	0,7
22	69	31	0,7
24	25	75	1,2
27	25	75	1,2
29	97	3	0,7
35	97	3	0,7

Diluyente: Metanol y *Solución A* (60:40)

Solución de aptitud del sistema: 0,31 mg/mL de ER Mezcla de Compuestos Relacionados de Bromhidrato de Galantamina USP en *Diluyente*

6 Galantamina

Solución estándar: 0,0015 mg/mL de ER Bromhidrato de Galantamina USP (equivalente a 0,0012 mg/mL de galantamina) en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,24 mg/mL de galantamina, a partir de no menos de 20 Cápsulas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado y diluir con *Diluyente* a volumen. Se puede usar ultrasonido y agitar para facilitar la disolución. Dejar la solución en reposo durante no menos de 24 horas y luego clarificar la solución usando un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 3,0 mm × 15,0 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: Ver la **Tabla 8.** (BR 01-ene-2018)

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la **Tabla 9.** (BR 01-ene-2018) para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,4 entre galantamina y 6*S*-galantamina (también conocida como 6α-hexahidrogalantamina), *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Cápsulas 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 galantamina de la *Solución estándar*

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

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

M_{r1} = peso molecular de galantamina, 287,35

M_{r2} = peso molecular de bromhidrato de galantamina, 368,27

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 9.** (BR 01-ene-2018)

No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 9. (BR 01-ene-2018)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
<i>N</i> -Desmetilgalantamina ^{a,b}	0,57	0,5
<i>N</i> -Óxido de galantamina ^c	0,75	0,5
Dihidrogalantamina ^{d,e}	0,87	—
Galantamina	1,0	—
6 <i>S</i> -Galantamina ^f	1,1	0,2
Dideshidrodesoxigalantamina ^g	1,9	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	0,2
Productos de degradación totales	—	1,2

^a (4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol.

^b Este producto de degradación puede encontrarse si el fármaco se aísla de una fuente natural.

^c *N*-Óxido de (4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol; también conocido como 6β-Hexahidrogalantamina.

^d (4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,7,8,9,10,11,12-Octahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol; también conocido como 6β-Octahidrogalantamina.

^e Esta es una impureza del proceso y se incluye solo para fines informativos. Se controla en el fármaco. No debe informarse y no debe incluirse en los productos de degradación totales.

^f (4*aS*,6*S*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol; también conocido como 6α-Hexahidrogalantamina o *epi*-galantamina.

^g (4*aS*,8*aS*)-9,10,11,12-Tetrahydro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepina; también conocido como Tetrahidrogalantamina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Bromhidrato de Galantamina USP
ER Mezcla de Compuestos Relacionados de Bromhidrato de Galantamina USP
Bromhidrato de galantamina;
6β-Hexahidrogalantamina (*N*-óxido de galantamina);
N-Óxido de (4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol.
 $C_{17}H_{21}NO_4$ 303,35
6β-Octahidrogalantamina (dihidrogalantamina);
(4*aS*,6*R*,8*aS*)-4*a*,5,7,8,9,10,11,12-Octahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol.
 $C_{17}H_{23}NO_3$ 289,37
6α-Hexahidrogalantamina (6*S*-galantamina);
(4*aS*,6*S*,8*aS*)-4*a*,5,9,10,11,12-Hexahidro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepin-6-ol.
 $C_{17}H_{21}NO_3$ 287,35
Tetrahidrogalantamina (dideshidrodesoxigalantamina);
(4*aS*,8*aS*)-9,10,11,12-Tetrahydro-3-metoxi-11-metil-6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*ef*][2]benzoazepina.
 $C_{17}H_{19}NO_2$ 269,34