

Nevirapina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-abr-2018
Fecha Oficial	01-may-2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 1
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 1 ha revisado la monografía de Nevirapina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de la revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir el medicamento aprobado por la FDA. Se ha incorporado la información de *Etiquetado* que sustenta la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L1, marca Waters Symmetry C18. El tiempo de retención típico de nevirapina es aproximadamente 3 minutos.

El Boletín de Revisión de Nevirapina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en USP42–NF37.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Ph.D., Enlace Científico Sénior (301-230-7426 o sns@usp.org).

Nevirapina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Nevirapina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de nevirapina (C₁₅H₁₄N₄O).

IDENTIFICACIÓN

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

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Acetonitrilo y agua (15:85)

Solución B: Acetonitrilo y agua (40:60)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
7	100	0
23	0	100
33	0	100
33,1	100	0
48	100	0

[NOTA—Estos tiempos para el gradiente de elución se establecen en un sistema de HPLC con un tiempo de espera (hold time) de aproximadamente 7 minutos, basado en un volumen de residencia de 0,7 mL. Ajustar el comienzo del gradiente para que sea aproximadamente 2 minutos después del tiempo de retención de nevirapina y ajustar el gradiente remanente de forma apropiada. El tiempo de espera (hold time) (X) se puede calcular usando la fórmula: $X = (11,2 \text{ mL} - \text{volumen de residencia})/\text{velocidad de flujo}$.]

Diluyente: Acetonitrilo y agua (30:70)

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP en *Solución B*. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario, antes de la dilución final.

Solución madre de la muestra: Nominalmente 2 mg/mL de nevirapina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número apropiado de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 50% del volumen del matraz y agitar durante 30 minutos. Agregar un volumen de agua equivalente al 30% del volumen del matraz y continuar agitando durante otros 30 minutos. Dejar en reposo durante al menos 1 hora y diluir con agua a volumen. Centrifugar una porción y usar el sobrenadante.

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de nevirapina en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 282 nm. Para *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 210–400 nm.

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

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 nevirapina (C₁₅H₁₄N₄O) 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 nevirapina de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1: (BR 01-may-2018)

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,04 M de pH 6,8 que contenga dodecil sulfato de sodio al 2%, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,0 g de fosfato monobásico de sodio en 800 mL de agua y ajustar con una solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 6,8. Agregar 20 g de dodecil sulfato de sodio y diluir con agua hasta 1000 mL; 900 mL.

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos

Para Tabletas con un contenido declarado de 100 mg: 1; 5 y 12 h

Para Tabletas con un contenido declarado de 400 mg: 2; 8 y 20 h

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (18:82)

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada en mg/Tableta, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Nevirapina Anhidra USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar alcohol etílico hasta completar el 12% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 15 minutos o hasta disolver. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con *Medio* a volumen.

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*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 282 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: Aproximadamente 1,6 veces el tiempo de retención de nevirapina

2 Nevirapina

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 nevirapina

($C_{15}H_{14}N_4O$) disuelta en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mg/mL):

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de nevirapina de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de nevirapina de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Nevirapina Anhidra USP en la Solución estándar (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de nevirapina

($C_{15}H_{14}N_4O$), 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 nevirapina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i)

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias

Para Tabletas con un contenido declarado de

100 mg: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo	Tiempo	Cantidad Disuelta (%)
1	1	4–24
2	5	53–73
3	12	No menos de 80

Las cantidades disueltas de nevirapina ($C_{15}H_{14}N_4O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Para Tabletas con un contenido declarado de

400 mg: Ver la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo	Tiempo	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 30
2	8	40–70
3	20	No menos de 80

Las cantidades disueltas de nevirapina ($C_{15}H_{14}N_4O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los

tiempos especificados, se ajustan 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: Solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,04 M de pH 6,8 que contenga dodecil sulfato de sodio al 2%, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,24 g de fosfato diácido de sodio dihidrato y 0,89 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido clorhídrico 0,2 N o con solución de hidróxido de sodio 0,2 N a un pH de 6,8. Agregar 20 g de dodecil sulfato de sodio y someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos hasta disolver; 900 mL.

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos

Para Tabletas con un contenido declarado de

100 mg: 1; 4 y 8 h

Para Tabletas con un contenido declarado de

400 mg: 1; 6 y 20 h

Solución A: Trietilamina al 0,2% (v/v) en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 5,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución A (30:70)

Solución madre del estándar: 0,9 mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP en metanol, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Nevirapina Anhidra USP a un matraz volumétrico adecuado, agregar metanol hasta completar el 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con metanol a volumen.

Solución estándar: 0,036 mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP en Medio, a partir de Solución madre del estándar. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución muestra: Diluir una porción filtrada de la solución en análisis con Medio hasta una concentración similar a la de la Solución estándar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 285 nm

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

Temperatura de la columna: 25°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

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 nevirapina

($C_{15}H_{14}N_4O$) disuelta en la porción de muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mg/mL):

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S \times D$$

r_U = respuesta del pico de nevirapina de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de nevirapina de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Nevirapina Anhidra USP en la Solución estándar (mg/mL)

D = factor de dilución para la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de nevirapina ($C_{15}H_{14}N_4O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

C_i = concentración de nevirapina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i)

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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

Tolerancias

Para Tabletas con un contenido declarado de 100 mg: Ver la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo	Tiempo	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	4	43–63
3	8	No menos de 80

Las cantidades disueltas de nevirapina ($C_{15}H_{14}N_4O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

Para Tabletas con un contenido declarado de 400 mg: Ver la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo	Tiempo	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 15
2	6	33–53
3	20	No menos de 85

Las cantidades disueltas de nevirapina ($C_{15}H_{14}N_4O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2. (BR 01-may-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la Valoración.

Solución de aptitud del sistema: 0,5 mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP y 0,005 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Nevirapina USP en Solución B. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario, antes de la dilución final.

Solución madre del estándar: Usar la Solución estándar de la Valoración.

Solución estándar: 0,0005 mg/mL de ER Nevirapina Anhidra USP en Solución B, a partir de Solución madre del estándar

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución estándar

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4,0 entre los picos de nevirapina y compuesto relacionado A de nevirapina, Solución de aptitud del sistema

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

Análisis

Muestras: Solución muestra y Solución estándar

Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual 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 cualquier impureza individual de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de nevirapina de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Nevirapina Anhidra USP en la Solución estándar (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 6. (BR 01-may-2018)

No tomar en cuenta los picos de impurezas menores de 0,1%.

Tabla 6 (BR 01-may-2018)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de nevirapina ^{a,b}	0,64	—
Nevirapina	1,00	—
Compuesto relacionado A de nevirapina ^b	1,34	—
Compuesto relacionado C de nevirapina ^{b,c}	1,73	—
Cualquier impureza individual no especificada	—	0,2
Impurezas totales	—	0,4

^a 5,11-Dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

^b Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales para el medicamento.

^c 5,11-Dihidro-6H-11-propil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. 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 01-may-2018)

4 Nevirapina

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>

ER Nevirapina Anhidra USP

ER Compuesto Relacionado A de Nevirapina USP

5,11-Dihidro-6H-11-etil-4-metil-dipirido[3,2-b:2',3'-e]
[1,4]diazepin-6-ona.

C₁₄H₁₄N₄O 254,29