

Clorhidrato de Ropivacaína

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	23-feb-2021
Fecha Oficial	24-feb-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 5

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 5 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Ropivacaína. El propósito de esta revisión es revisar las siguientes secciones.

- *Información Química*: incluir la forma anhidra.
- *Determinación de Agua*: incluir el límite de la forma anhidra.
- *Etiquetado*: incluir una declaración de la forma anhidra.

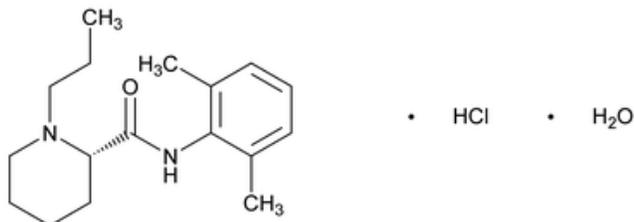
El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Ropivacaína reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Enlace Científico Sénior-Líder del Equipo (301-998-6818 o rhy@usp.org).

Clorhidrato de Ropivacaína

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/ropivacaine-hcl-20210223-esp>.

Cambio en la redacción:



C₁₇H₂₆N₂O · HCl · H₂O 328,88

(S)-(-)-1-Propylpiperidine-2-carboxylic acid (2,6-dimethylphenyl)amide hydrochloride monohydrate; Clorhidrato de (S)-(-)-1-propil-2',6'-pípecoloxilidina monohidrato [132112-35-7]. UNII: V910P86109.

▲C₁₇H₂₆N₂O · HCl 310,86

Clorhidrato de (S)-N-(2,6-dimetilfenil)-1-propilpiperidina-2-carboxamida [98717-15-8]. UNII: 35504LBE2T. ▲ (BR 24-feb-2021)

DEFINICIÓN

El Clorhidrato de Ropivacaína contiene no menos de 98,5% y no más de 101,0% de C₁₇H₂₆N₂O · HCl, calculado con respecto a la sustancia anhidra.

IDENTIFICACIÓN

- **A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K
- **B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** (191), *Pruebas Químicas de Identificación, Cloruros*
Solución muestra: 10 mg/mL

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución muestra: Disolver 1000 mg de Clorhidrato de Ropivacaína en 10 mL de agua y 40 mL de alcohol. Agregar 1,0 mL de ácido clorhídrico 1 N.

Análisis: Valorar con hidróxido de sodio 1 N SV. Se obtienen dos puntos de equivalencia; la diferencia en el volumen de la solución volumétrica se corresponde con la cantidad de clorhidrato de ropivacaína (ver *Volumetría* (541)). Cada mL de hidróxido de sodio 1 N equivale a 310,9 mg de clorhidrato de ropivacaína anhidro (C₁₇H₂₆N₂O · HCl).

Criterios de aceptación: 98,5%–101,0% con respecto a la sustancia anhidra

IMPUREZAS

IMPUREZAS ORGÁNICAS

• Procedimiento 1

Solución amortiguadora: Combinar 1,3 mL de solución de fosfato monobásico de sodio (138 g/L) y 32,5 mL de solución de fosfato dibásico de sodio dihidrato (89 g/L), y diluir con agua hasta 1 litro. El pH de esta solución es 8,0. Hacer ajustes, si fuera necesario.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución amortiguadora (1:1)

Solución de aptitud del sistema: 10 µg/mL de ER Clorhidrato de Ropivacaína USP y de ER Clorhidrato de Bupivacaína USP en Fase móvil

Solución muestra 1: 2,75 mg/mL de Clorhidrato de Ropivacaína en Fase móvil

Solución muestra 2: 2,75 µg/mL de Clorhidrato de Ropivacaína, a partir de Solución muestra 1 diluida con Fase móvil

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 4 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

[NOTA—Verificar la estabilidad de la línea base inyectando Fase móvil. Correr el cromatograma durante al menos 15 minutos.]

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución muestra 2

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para ropivacaína y bupivacaína son aproximadamente 1,0 y 1,6, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 6 entre ropivacaína y bupivacaína, Solución de aptitud del sistema

Relación señal-ruido: No menos de 10 para ropivacaína, Solución muestra 2

Análisis

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución muestra 1

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Ropivacaína tomada:

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

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la Solución muestra

r_T = suma de las respuestas de todos los picos de la Solución muestra

Criterios de aceptación

Bupivacaína: No más de 0,2%

Cualquier otra impureza individual: Menos de 0,1%

Impurezas totales: No más de 0,5%

• Procedimiento 2: Límite de Compuesto Relacionado A de Ropivacaína

Solución amortiguadora, Fase móvil y Sistema cromatográfico: Preparar según se indica en *Procedimiento 1*.

Solución estándar: 0,13 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Ropivacaína USP en Fase móvil

Solución muestra: 10 mg/mL de Clorhidrato de Ropivacaína en Fase móvil

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Relación señal-ruido: No menos de 10 para compuesto relacionado A de ropivacaína

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Criterios de aceptación: La respuesta para cualquier pico correspondiente a compuesto relacionado A de ropivacaína (2,6-dimetilanilina) en la Solución muestra no es mayor que la respuesta del pico principal en la Solución estándar (no más de 10 ppm).

• Procedimiento 3: Pureza Enantiomérica

Solución de electrolitos de fondo: 9,31–10,29 mg/mL de ácido fosfórico en agua. El pH está entre 2,9 y 3,1. Si fuera necesario, ajustar el pH con trietanolamina a 2,9–3,1.

Solución amortiguadora de corrida: 13,3 mg/mL de heptakis-(2,6-di-O-metil)-β-ciclodextrina en Solución de electrolitos de fondo. [NOTA—Usar esta solución recientemente

preparada y pasada a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm.]

Solución de aptitud del sistema: 15 µg/mL de ER Clorhidrato de Ropivacaína USP y ER Compuesto Relacionado B de Ropivacaína USP en agua

Solución muestra 1: 2 mg/mL de Clorhidrato de Ropivacaína en agua

Solución muestra 2: 0,01 mg/mL de clorhidrato de ropivacaína, a partir de *Solución muestra 1* diluida con agua

Procedimiento de enjuague del capilar: Usar viales diferentes de *Solución amortiguadora de corrida* para el enjuague del capilar y para el análisis de muestra. Enjuagar el capilar con agua durante 1 minuto, con hidróxido de sodio 0,1 N durante 10 minutos y con agua durante 3 minutos. Si se usa un capilar nuevo o seco, aumentar el tiempo de enjuague con hidróxido de sodio a 30 minutos. Enjuagar el capilar entre inyecciones según se indica a continuación: con agua durante 1 minuto, con hidróxido de sodio 0,1 N durante 4 minutos y con agua durante 1 minuto, luego con *Solución amortiguadora de corrida* durante 4 minutos. Los tiempos de enjuague se basan en una presión de enjuague de 1 bar.

Sistema de electroforesis capilar

Detector: UV 206 nm

Columna: Sílice fundida; de 50 µm × 72 cm

Temperatura de la columna: 30°

Voltaje aplicado: 375 V/cm

Rampa inicial: 500 V/s, polaridad positiva, y una corriente resultante de 40–45 µA

Volumen de inyección: Volúmenes iguales

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución muestra 2*

[NOTA—Los tiempos de migración relativos para compuesto relacionado B de ropivacaína (enantiómero R) y ropivacaína (enantiómero S) son aproximadamente 0,96 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución muestra 2*

Resolución: No menos de 3,7 entre compuesto relacionado B de ropivacaína y ropivacaína, *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—El tiempo de corrida del análisis es de aproximadamente 30 minutos. Si fuera necesario, aumentar la resolución aumentando la concentración de heptakis-(2,6-di-O-metil)-β-ciclodextrina o disminuyendo la temperatura del sistema.]

Análisis

Muestras: *Solución amortiguadora de corrida*, agua y *Solución muestra 1*

Inyectar por separado la *Solución amortiguadora de corrida* y agua para asegurar que no existan picos que interfieran (50 mbar durante 5,0 segundos seguido de una inyección de *Solución amortiguadora de corrida* a 50 mbar durante 1,0 segundo). Inyectar la *Solución muestra 1* en el sistema de electroforesis, registrar los electroferogramas, y medir las respuestas de los picos de ropivacaína y compuesto relacionado B de ropivacaína.

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado B de ropivacaína en la porción de Clorhidrato de Ropivacaína tomada:

$$\text{Resultado} = (r_R/M_R)/(r_S/M_S) \times 100$$

r_R = respuesta del pico de compuesto relacionado B de ropivacaína de la *Solución muestra 1*

M_R = tiempo de migración de compuesto relacionado B de ropivacaína (min)

r_S = respuesta del pico de ropivacaína de la *Solución muestra 1*

M_S = tiempo de migración de ropivacaína (min)

[NOTA—Después del análisis, enjuagar el capilar durante 10 minutos con hidróxido de sodio 0,1 N, luego durante 10 minutos con agua. Secar el capilar antes de almacenarlo.]

Criterios de aceptación: No más de 0,5% de compuesto relacionado B de ropivacaína

PRUEBAS ESPECÍFICAS

• **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** (85): El nivel de endotoxinas bacterianas es tal que se cumplen los requisitos definidos en las monografías de las formas farmacéuticas pertinentes en las que se utiliza Clorhidrato de Ropivacaína. Cuando la etiqueta indica que el Clorhidrato de Ropivacaína debe someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables, el nivel de endotoxinas bacterianas es tal que se cumplen los requisitos definidos en las monografías de las formas farmacéuticas pertinentes en las que se utiliza Clorhidrato de Ropivacaína.

• COLOR

Solución muestra: Transferir a un matraz volumétrico de 25 mL una alícuota de Clorhidrato de Ropivacaína, de 480–500 mg, disolver y diluir con agua a volumen. Pasar la solución a través de un filtro de polivinilideno (PVDF) de 5 µm.

Condiciones espectrométricas

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

Modo: UV-Vis

Longitudes de onda analíticas: 405 y 436 nm

Celda: 5 cm

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Medir de inmediato la absorbancia de la *Solución muestra* usando agua como referencia.

Criterios de aceptación: No más de 0,030 a 405 nm y no más de 0,025 a 436 nm

• TRANSPARENCIA

Solución de sulfato de hidrazina: 10 mg/mL de sulfato de hidrazina en agua. Dejar en reposo durante 4–6 horas.

Solución de hexametilentetramina: Transferir 2,5 g de hexametilentetramina a un matraz de 100 mL con tapón de vidrio y disolver en 25 mL de agua.

Suspensión madre del estándar de opalescencia: Al matraz que contiene la *Solución de hexametilentetramina*, agregar 25,0 mL de *Solución de sulfato de hidrazina*, mezclar y dejar en reposo durante 24 horas. Esta suspensión permanece estable durante un período de hasta 2 meses cuando se almacena en un envase de vidrio sin defectos en su superficie. La suspensión no debe adherirse al matraz y debe mezclarse bien antes de usar.

Suspensión del estándar de opalescencia: Diluir 15,0 mL de la *Suspensión madre del estándar de opalescencia* con agua hasta 1000 mL. Esta suspensión debe estar recientemente preparada y puede almacenarse durante no más de 24 horas.

Suspensión estándar 1: *Suspensión del estándar de opalescencia* y agua (5:95). Agitar antes de usar.

Suspensión estándar 2: *Suspensión del estándar de opalescencia* y agua (10:90). Agitar antes de usar.

Solución muestra: 480–500 mg de Clorhidrato de Ropivacaína en un matraz volumétrico de 25 mL. Diluir con agua a volumen.

Análisis:

Muestras: *Suspensión estándar 1*, *Suspensión estándar 2* y *Solución muestra*

Usar tubos idénticos de vidrio incoloro, transparente y neutro con base plana y un diámetro interno de 15–25 mm. La profundidad de la capa es de 40 mm. Comparar las soluciones bajo luz diurna difusa 5 minutos después de la preparación de la *Suspensión estándar 1* y la *Suspensión estándar 2*, observando verticalmente contra un fondo negro. La difusión de la luz debe ser tal que permita distinguir fácilmente la *Suspensión estándar 1* del agua y la *Suspensión estándar 2* de la *Suspensión estándar 1*.

Criterios de aceptación: La *Solución muestra* se considera transparente si su claridad es la misma que la del agua o si su opalescencia no es mayor que la de la *Suspensión estándar 1*.

- **PH** (791): 4,5–6,0, en una solución de 10 mg/mL

Cambio en la redacción:

- **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I, Método Ia*: ▲Para la forma monohidrato, ▲ (BR 24-feb-2021) 5,0%–6,0%. Realizar la determinación en 0,0900–0,1100 g de muestra.
▲Para la forma anhidra, no más de 1,0%. ▲ (BR 24-feb-2021)
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** (71): Cuando la etiqueta indica que el Clorhidrato de Ropivacaína es estéril, cumple con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente.

Cambio en la redacción:

- **ETIQUETADO:** Cuando se destina a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, la etiqueta indica que es estéril o que debe someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables. ▲Si es la forma anhidra, así lo indica el etiquetado. ▲ (BR 24-feb-2021)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Clorhidrato de Bupivacaína USP
ER Clorhidrato de Ropivacaína USP
ER Compuesto Relacionado A de Ropivacaína USP
Clorhidrato de 2,6-dimetilanilina.
 $C_8H_{11}N \cdot HCl$ 157,64
ER Compuesto Relacionado B de Ropivacaína USP
Clorhidrato de (*R*)-ropivacaína, monohidrato; Clorhidrato de (*R*)-(+)-1-propilpiperidina-2-(2,6-dimetilfenil)-carboxamida, monohidrato; Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,6-dimetilfenil)-1-propilpiperidina-2-carboxamida, monohidrato.
 $C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ 328,88