

Rufinamida, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-abr-2021
Fecha Oficial	1-may-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 4

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 4 ha revisado la monografía de Rufinamida, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 3 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba 3 de Disolución*.

- La *Prueba 3 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L1 (4,6 mm x 15 cm, 5 µm) marca Water Xterra RP18. El patrocinador también lista el uso de una columna ACE. El tiempo de retención típico para rufinamida es de aproximadamente 3,3 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Robyn Fales, Científico III (240-221-2047 o rnf@usp.org).

Rufinamida, Tabletas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-rufinamide-notice-20210430-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Rufinamida contienen una cantidad de Rufinamida equivalente a no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de rufinamida ($C_{10}H_8F_2N_4O$).

IDENTIFICACIÓN

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

Agregar lo siguiente:

- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.▲ (USP 1-may-2021)

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 2,7 g/L de fosfato diácido de potasio en agua

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y agua (40:50:10)

Fase móvil: Metanol, tetrahidrofurano y *Solución amortiguadora* (15:5:80)

Solución madre de aptitud del sistema: 0,8 mg/mL de ER Rufinamida USP y 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Rufinamida USP y de ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP en *Diluyente*. [NOTA— El ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP se usa solo para fines de identificación.]

Solución de aptitud del sistema: 0,08 mg/mL de ER Rufinamida USP y 2 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Rufinamida USP y de ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP en *Solución amortiguadora*, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre del estándar: 0,8 mg/mL de ER Rufinamida USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,08 mg/mL de ER Rufinamida USP en *Solución amortiguadora*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 0,8 mg/mL de rufinamida en *Diluyente*, a partir de una porción de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino. Someter a ultrasonido durante 10 minutos y agitar durante 15 minutos. Centrifugar una porción de la suspensión.

Solución muestra: Nominalmente 0,08 mg/mL de rufinamida en *Solución amortiguadora*, a partir de una porción de suspensión obtenida a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm. ▲Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 190–400 nm.▲ (USP 1-may-2021)

Columna: 4,6 mm × 12,5 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Tiempo de corrida: ▲No menos de▲ (USP 1-may-2021) 2,3 veces el tiempo de retención de rufinamida

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 9* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre rufinamida y compuesto relacionado A de rufinamida, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *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▲ (USP 1-may-2021) rufinamida ($C_{10}H_8F_2N_4O$) 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 95,0%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲Prueba 1▲ (BR 1-may-2021)

Medio 1: Ácido clorhídrico 0,1 N

Medio 2: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 6,8

Aparato 4: Con celda de 22,6 mm, perlas de vidrio en el cono, con la Tableta sobre las perlas. Insertar 320–350 mg de lana de vidrio en la cámara del filtro y luego un filtro de microfibras de vidrio con un tamaño de poro de 2,7 µm y un filtro de microfibras de vidrio con un tamaño de poro de 0,7 µm.

Tiempos: 5 y 12 h para las Tabletas de 200 mg; 6 y 16 h para las Tabletas de 400 mg

Velocidad de flujo: 16 mL/min, pulsante

Intervalos de prueba, medios y soluciones muestra para Tabletas de 200 mg: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Muestras	Intervalo (min)	Volumen (mL)	Medio
1	60	50	1
2	120	50	2
1	60	50	2
3	120	50	2

Intervalos de prueba (I_i): Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Intervalo	Tiempo (min)
I_1	0–60
I_2	60–180
I_3	180–300

Tabla 2 (continuación)

Intervalo	Tiempo (min)
I_4	300–360
I_5	360–480
I_6	480–600
I_7	600–720

Soluciones muestra (V_i): Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

V_1	eluato del intervalo de prueba I_1 ; volumen = 960 mL
V_2 a V_3	eluato del intervalo de prueba I_2 a I_3 ; volumen = 1920 mL de cada uno
V_4	eluato del intervalo de prueba I_4 ; volumen = 960 mL
V_5 a V_7	eluato del intervalo de prueba I_5 a I_7 ; volumen = 1920 mL de cada uno

Intervalos de prueba, medios y soluciones muestra para **Tabletas de 400 mg**: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Muestras	Intervalo (min)	Volumen (mL)	Medio
1	60	50	1
1	60	50	2
3	120	50	2
1	120	50	2
2	180	50	2

Intervalos de prueba (I_i): Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Intervalo	Tiempo (min)
I_1	0–60
I_2	60–120
I_3	120–240
I_4	240–360
I_5	360–480
I_6	480–600
I_7	600–780
I_8	780–960

Soluciones muestra (V_i): Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

V_1	eluato del intervalo de prueba I_1 ; volumen = 960 mL
V_2	eluato del intervalo de prueba I_2 ; volumen = 960 mL
V_3 a V_6	eluato del intervalo de prueba I_3 a I_6 ; volumen = 1920 mL de cada uno

Tabla 6 (continuación)

V_7 a V_8	eluato del intervalo de prueba I_7 a I_8 ; volumen = 2880 mL de cada uno
---------------	--

Fase móvil: Agua, metanol, tetrahidrofurano y ácido acético (100:50:13:0,12), con la adición de 206 mg de pentanosulfonato de sodio monohidrato

Solución madre del estándar: 600 µg/mL de ER Rufinamida USP en metanol

Solución estándar 1: 60 µg/mL de rufinamida en *Medio 1*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución estándar 2: 60 µg/mL de rufinamida en *Medio 2*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución estándar 3: 12 µg/mL de rufinamida, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 10 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 500 mL, agregar 40 mL de metanol y diluir con *Medio 2* a volumen.

Solución estándar 4: 6 µg/mL de rufinamida en *Medio 2*, a partir de *Solución estándar 3*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 10 µm

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: ▲No menos de▲ (USP 1-may-2021) 1,4 veces el tiempo de retención de rufinamida

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar 1*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

▲Análisis

Muestras: *Soluciones muestra y Soluciones estándar*▲ (USP 1-may-2021)

Calcular la cantidad disuelta de rufinamida ($C_{10}H_8F_2N_4O$) [$f(S_i)$], como porcentaje de la cantidad declarada, en la *Solución muestra* (S_i), mediante los siguientes pasos:

Calcular la línea de regresión para las *Soluciones estándar*:

$$y = ax + b$$

y = área del pico de rufinamida de la *Solución estándar*

▲ a = pendiente▲ (USP 1-may-2021)

x = concentración de rufinamida en la *Solución estándar* (µg/mL)

▲ b = intersección con el eje y ▲ (USP 1-may-2021)

$$f(S_i) = [(y - b)/a] \times [(V_i)/(1000 \times L)] \times 100$$

y = área del pico de rufinamida de la *Solución muestra*

b = intersección con el eje y

a = pendiente

V_i = volumen de *Solución muestra* (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Cantidad disuelta como porcentaje acumulativo de la cantidad declarada por Tableta:

$$F(I_j) = \sum_{i=1}^j f(S_i)$$

i, j = índices del intervalo de prueba

Tolerancias

Para Tabletas con un contenido declarado de 200 mg:
Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Liberada
5	No menos de 60%
12	No menos de 80%

Para Tabletas con un contenido declarado de 400 mg:
Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo (h)	Cantidad Liberada
6	No menos de 60%
16	No menos de 80%

La cantidad disuelta de rufinamida, 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 6,8 que contenga 2,5% de lauril sulfato de sodio (Disolver 6,9 g de fosfato monobásico de sodio, 0,95 g de hidróxido de sodio y 25 g de lauril sulfato de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio 5 N a un pH de 6,8.); 2000 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 1,74 g/L de fosfato dibásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)

Diluyente: Acetonitrilo y metanol (50:50)

Solución estándar: ($L/2000$) mg/mL de ER Rufinamida USP, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Rufinamida USP a un matraz volumétrico apropiado. Disolver en un volumen de *Diluyente* equivalente a no más del 25% del volumen del matraz usando ultrasonido. 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 , desechando los primeros 3 mL del filtrado.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

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

Temperatura: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2,0 veces el tiempo de retención de rufinamida

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 rufinamida ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$), 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 rufinamida de la *Solución muestra*

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

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

V = volumen de *Medio*, 2000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de rufinamida ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$). ▲ (BR 1-may-2021)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora, Diluyente, Fase móvil, Solución madre de la muestra, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución madre de aptitud del sistema: 0,8 mg/mL de ER Rufinamida USP y 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Rufinamida USP y de ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP en *Diluyente*. [NOTA— El ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP se usa para fines de identificación.]

Solución de aptitud del sistema: 0,08 mg/mL de ER Rufinamida USP y 2 μg /mL de ER Compuesto Relacionado A de Rufinamida USP y de ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP en *Solución amortiguadora*, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre del estándar: 0,8 mg/mL de ER Rufinamida USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,4 μg /mL de ER Rufinamida USP, a partir de *Solución madre del estándar*, que se prepara según se indica a continuación. ▲ Transferir un volumen adecuado de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 10% del volumen del matraz y diluir con *Solución amortiguadora* a volumen.

Solución de sensibilidad: 0,04 μg /mL de ER Rufinamida USP, a partir de *Solución estándar*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un volumen adecuado de *Solución estándar* a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 10% del volumen del matraz y diluir con *Solución amortiguadora* a volumen. ▲ (USP 1-may-2021)

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar* y ▲ *Solución de sensibilidad* ▲ (USP 1-may-2021)
[NOTA— Ver la *Tabla 9* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre rufinamida y compuesto relacionado A de rufinamida, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5 para rufinamida, *Solución de aptitud del sistema*

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

▲Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*▲ (USP 1-may-2021)

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual no especificado 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 cada ▲producto de degradación individual no especificado▲ (USP 1-may-2021) de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de rufinamida de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Rufinamida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de rufinamida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 9*. ▲El umbral de informe es 0,05%.▲ (USP 1-may-2021)

Tabla 9

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Rufinamida	1,0	—
Compuesto relacionado A de rufinamida▲ (USP 1-may-2021)	1,2	—

Tabla 9 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de rufinamida▲ (USP 1-may-2021)	1,8	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,1
▲Productos de degradación totales▲ (USP 1-may-2021)	—	0,5

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. 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-2021)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Rufinamida USP
ER Compuesto Relacionado A de Rufinamida USP
1-(2-Fluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
 $C_{10}H_9FN_4O$ 220,20
ER Compuesto Relacionado B de Rufinamida USP
1-(2,6-Difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.
 $C_{11}H_9F_2N_3O_2$ 253,20