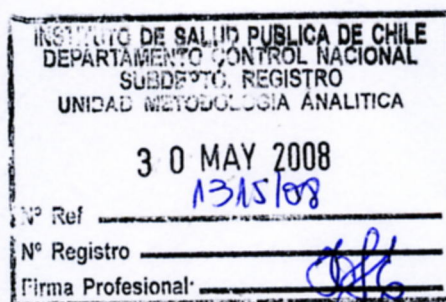


<u>Test de Disolución:</u> No menos de (Q) 80% de la cantidad declarada de Zopiclona se disuelve a los 15 minutos. Aparato N°2, 500 mL de HCl 0,1N; 50 rpm a 37°C.	USP <711>
<u>Pureza Cromatográfica</u> Cada impureza impurezas individual debe ser $\leq$ 0,5%, y las impurezas totales deben ser $\leq$ 2,0% de la sumatoria de los peak registrados.	HPLC



Dr. Q.F. Alejandro González S.
Director técnico
FARMINDUSTRIA S.A.

METODOLOGIA ANALÍTICA

ZOPICLONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

I COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

- Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Zopiclona	7,50mg
Lactosa monohidrato	50,25mg
Almidón glicolato de sodio	8,25mg
Celulosa microcristalina	49,50mg
Almidón de maíz	41,25mg
Povidona K 90	4,95mg
Talco	1,65mg
Estearato de magnesio	1,65mg

Recubrimiento:

Opadry Blanco YS-1-7003 *	10,00mg
---------------------------	---------

*Componentes Opadry Blanco YS-1-7003:

Hipromelosa
Dióxido de titanio
Polietilenglicol
Polisorbato 80

SOLVENTES UTILIZADOS Y POSTERIORMENTE ELIMINADOS:

- Alcohol etílico
- Agua purificada

II REQUISITOS DE LOS COMPONENTES:

Zopiclona:

Proveedor: Chemo S.A. Lugano Branco
Vía F. Polli 17
P.O. Box 6901 Lugano. Switzerland.

Cumple Monografía según BP 1999.

Condiciones de almacenamiento: recipiente cerrado, protegido de la luz, en lugar fresco y seco.

Se adjunta Certificado de análisis del proveedor de la droga y Espectrograma IR.

Zopiclona estándar de referencia:

Estandar secundario trazado.

Proveedor: Chemo S.A. Lugano Branco

Vía F. Polli 17

P.O. Box 6901 Lugano. Switzerland.

Condiciones de almacenamiento: recipiente cerrado, protegido de la luz, en lugar fresco y seco.

Se adjunta Certificado de análisis del proveedor de la droga y Espectrograma IR.

Lactosa monohidrato:

Cumple con los requisitos adjuntados

Celulosa microcristalina:

Cumple con los requisitos adjuntados

Almidón glicolato de sodio:

Cumple con los requisitos adjuntados

Celulosa microcristalina:

Cumple con los requisitos adjuntados

Povidona K90:

Cumple con los requisitos adjuntados

Estearato de Magnesio:

Cumple con los requisitos adjuntados

Talco:

Cumple con los requisitos adjuntados

Opadry YS-1-7003:

Cumple con los requisitos adjuntados.

III DESCRIPCION DE LA FORMA FARMACEUTICA:

Comprimido circular, biconvexo, ranurado en una cara, de color blanco

IV DIMENSIONES: (comprimido recubierto)

Núcleo:

Diámetro: (7,00 – 7,40)mm

Espesor: (3,00 – 3,70)mm

Comprimido recubierto:

Diámetro: (7,00 – 7,40)mm

Espesor: (3,10 - 3,80)mm

V PESO PROMEDIO : (comprimido recubierto)

Núcleo:

165mg +/- 7,5% = 152,62mg – 177,38mg

Comprimido recubierto:

175mg +/- 7,5% = 161,88mg – 188,13mg

VI DUREZA: (4 – 12)Kp.

VII UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA:

(por uniformidad de contenido)

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <905>

85-115% de lo declarado; RSD menor o igual a 6%

Declarado: Zopiclona 7,5mg/comprimido recubierto.

Límites: (6,38mg – 8,63mg)/comp. rec.

Método: Espectrofotometría UV a 303 nm, lectura directa.

Solución estándar:

Pesar con precisión alrededor de 50,0mg de Zopiclona. Transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con HCl 0,1N. Tomar una alícuota de 3 mL y traspasarla a un matraz aforado de 100 mL, llevar a volumen con una HCl 0,1N y homogenizar., (Concentración Zopiclona: 0,015mg/mL).

Solución muestra (10 muestras):

Transferir un comprimido recubierto a un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con HCl 0,1N. Tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a un matraz de 25 mL aforar con HCl 0,1N y homogeneizar. Filtrar la solución por membrana de 0,2 µm y desgasificar.

Realizar este mismo procedimiento sobre 10 comprimidos recubiertos individualmente.

Procedimiento:

Realizar una medición de la solución estándar, registrar la absorbancia obtenida, luego realizar mediciones de cada muestra.

Calcular el contenido de Zopiclona para las 10 muestras con los datos obtenidos, y la desviación estándar relativa (RSD) la cual debe ser menor al 6%.

Cálculos:

$$\% \text{ Zopiclona/comprimido} = \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{3}{100} \times \frac{100}{1} \times \frac{25}{5} \times \frac{100}{7,5}$$

A_m = Absorbancia muestra.

A_{st} = Absorbancia estándar

P_{st} = Peso estándar.

VIII TEST DE DISOLUCIÓN:

Cumple con los requisitos estipulados en la USP <711>

No menos de (Q) 80% de la cantidad declarada de Zopiclona se disuelve a los 15 minutos.

Condiciones:

Aparato : N° 2

Velocidad : 50 rpm

Medio : HCl 0,1N

Volumen : 500 mL

Tiempo : 15 minutos

Temperatura : 37°C.

Procedimiento:

Colocar el medio de disolución al volumen de trabajo en cada uno de los seis vasos del aparato de disolución. Llevar a temperatura de 37°C. Colocar 1 comprimido recubierto en cada vaso y operar el aparato a 50 rpm.

Luego de 15 minutos, extraer de cada vaso una alícuota de 10 mL.

Solución muestra:

Filtrar las alícuotas de 10 mL provenientes de cada vaso a través de membrana de 0,2 µm, descartando los primeros mL de filtrado.

Solución estándar :

Pesar con precisión alrededor de 50,0mg de Zopiclona. Transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con HCl 0,1N. Tomar una alícuota de 3 mL y traspasarla a un matraz aforado de 100 mL, llevar a volumen con una HCl 0,1N y homogenizar., (Concentración: 0,015mg/mL).

Procedimiento:

Realizar una medición de la solución estándar, registrar la absorbancia obtenida a 303 nm (lectura directa), luego realizar mediciones de cada muestra.

Calcular el porcentaje de Zopiclona para cada muestras con los datos obtenidos, y la desviación estándar relativa (RSD) la cual debe ser menor al 6%.

Cálculos:

$$\% \text{ Zopiclona disuelto} = \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{3}{100} \times \frac{500}{1} \times \frac{100}{7,5}$$

A_m = Absorbancia muestra.

A_{st} = Absorbancia estándar

P_{st} = Peso estándar.

IX IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Zopiclona: Positivo

Método HPLC:

El tiempo de retención del peak principal obtenido en el cromatograma de las soluciones estándar y muestra usadas en la pureza cromatográfica, deben ser coincidentes en las condiciones cromatográficas utilizadas.

Método Espectrofotometría UV:

Espectro obtenido al realizar barrido entre 200 nm y 370 nm, de la solución estándar y de las muestras usadas en la valoración deben ser coincidentes, en las condiciones de trabajo utilizadas.

X VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:

Zopiclona: 90% - 110% de lo declarado.

Declarado: 7,5 mg/comp. rec.

Límites: (6,75 – 8,25 mg)/comp. rec.

Método: Espectrofotometría UV a 303 nm.

Preparación de solución estándar de referencia:

Pesar con precisión alrededor de 50,0mg de Zopiclona. Transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 100 mL, disolver y llevar a volumen con HCl 0,1N. Tomar una alícuota de 3 mL y traspasarla a un matraz aforado de 100 mL, llevar a volumen con HCl 0,1N y homogenizar. (Concentración: 0,015mg/mL).

Preparación de solución muestra:

Triturar 20 comprimidos y mezclar, luego pesar una cantidad equivalente al peso de un comprimido, transferir esta cantidad a un matraz aforado de 100 mL y llevar a volumen con HCl 0,1N. Tomar una alícuota de 5mL y transferirla a un matraz de 25mL y llevar a volumen con HCl 0,1N, homogeneizar.

Procedimiento:

Realizar una medición de la solución estándar, registrar la absorbancia obtenida, luego realizar mediciones de cada muestra.

Calcular el contenido de Zopiclona para las 10 muestras con los datos obtenidos, y la desviación estándar relativa (RSD) la cual debe ser menor al 6%.

Cálculos:

$$\text{mg Zopiclona/comprimido} = \frac{A_m}{A_{st}} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{3}{100} \times \frac{100}{P_m} \times \frac{25}{5} \times \text{PPC}$$

A_m = Absorbancia muestra.

A_{st} = Absorbancia estándar

P_{st} = Peso estándar.

P_m = Peso muestra.

PPC = Peso promedio comprimidos.

XII PUREZA CROMATOGRÁFICA

Impurezas Individuales $\leq 0,5\%$

Impurezas Totales $\leq 2,0\%$

Método: HPLC

Condiciones cromatográficas:

Columna : C_{18} , 4,6 mm, 10 μm .

Fase móvil : Buffer fosfato pH 7,95, 0,067 M : Acetonitrilo (55:45)

Flujo : 1 mL/min.

Detector : UV a 304 nm.

Volumen Inyección : 20 μL .

Solución Blanco:

Solución reconstituyente de muestra.

Solución estándar:

Pesar con precisión alrededor de 50 mg de Zopiclona estándar de referencia, disolver con 30 mL de acetonitrilo, colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos y diluir a 100 mL con fase móvil. Filtrar la solución por membrana de 0,2 μm y desgasificar. (Concentración: 0,5 mg/mL).

Soluciones muestra:

Moler 20 comprimidos, pesar con precisión una cantidad de polvo equivalente al contenido promedio de un comprimido, transferir esta cantidad a un matraz

volumétrico de 50 mL, agregar 30 mL de fase móvil y colocar en baño de ultrasonido durante 10 minutos, enrasar con fase móvil. Agitar y filtrar descartando los primeros mL de filtrado.

Procedimiento:

Inyectar la solución blanco, solución estándar y solución muestra, dejar correr el cromatograma durante 1 hora en cada caso y comparar peak secundarios existentes en l muestra. Determinar porcentaje de impurezas individuales y totales.

Cálculos:

$$\text{Impurezas individuales} = \frac{A_1}{A \text{ Zopiclona}} \times 100$$

$$\text{Impurezas totales} = \frac{A_1 + A_2 + A_3 + \dots + A_n}{A \text{ Zopiclona}} \times 100$$

Dr. Q. F. Alejandro González S.
Director Técnico
FARMINDUSTRIA S.A.