

Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–may–2020
Fecha Oficial	01–jun–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 3 de Disolución* y la *Prueba 4 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.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Yanyin Yang, Enlace Científico Asociado (301-692-3623 o yanyin.yang@usp.org).

Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Amiodarona contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$).

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

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Agregar 3 mL de ácido acético glacial a 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de amonio al 25% a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Fase móvil*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad, equivalente a 100 mg de clorhidrato de amiodarona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar *Fase móvil* hasta completar aproximadamente el 50% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido, agitando ocasionalmente hasta disolver. Enfriar la solución y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de amiodarona

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 clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$) 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 amiodarona de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 1% (p/v); 1000 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Amiodarona USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar el 5% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Diluir una porción de la solución en análisis con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 243 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Polisorbato 80 al 0,2% (v/v) en ácido clorhídrico 0,05 N, que se prepara según se indica a continuación.

Agregar 26 mL de ácido clorhídrico y 12 mL de polisorbato 80 a 6 litros de agua desgasificada; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: 0,22 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Amiodarona USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar el 20% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 244 nm

Celda: 0,1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$)

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

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 1% (p/v) en solución amortiguadora de acetato, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 60 g de dodecil sulfato de sodio en aproximadamente 5 litros de agua. Agregar 81,6 g de acetato de sodio o 49,2 g de acetato de sodio anhidro. Agregar 10 mL de ácido acético y ajustar con ácido acético a un pH de 5,0. Diluir con agua hasta 6 litros; 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en metanol. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 243 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$)

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

Medio: Polisorbato 80 al 1% (p/v) en solución amortiguadora de acetato, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 60 g de polisorbato 80 en aproximadamente 5 litros de agua. Agregar 40,8 g de acetato de sodio o 24,6 g de acetato de sodio anhidro. Ajustar con ácido acético a un pH de 4,0. Diluir con agua hasta 6 litros; 900 mL.

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 60 min

Solución madre del estándar: 0,4 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Amiodarona USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar el 5% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,04 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 303 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ($C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$)^a (BR 1-jun-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución amortiguadora: Agregar 3 mL de ácido acético glacial a 800 mL de agua. Ajustar con solución de hidróxido de amonio al 10% (v/v) a un pH de 4,9. Diluir con agua hasta 1000 mL.

Fase móvil: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (40:30:30)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,3 µg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad, equivalente a 50 mg de clorhidrato de amiodarona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar *Diluyente* hasta completar el 50% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido, agitando ocasionalmente hasta disolver. Enfriar la solución y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

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

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de amiodarona de la *Solución estándar*; no menos de 3,4 veces el tiempo de retención de amiodarona de la *Solución muestra*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de amiodarona o cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado D de amiodarona o cualquier producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

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

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

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

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 1*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*. El umbral de informe es 0,03%.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de amiodarona ^{a, b}	0,22	—	—
Compuesto relacionado D de amiodarona ^c	0,29	0,90	0,5
Compuesto relacionado C de amiodarona ^{d, b}	0,52	—	—
Amiodarona	1,00	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,00	0,2
Productos de degradación totales	—	—	1,0

^a (2-Butilbenzofuran-3-il){4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}metanona.

^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 los productos de degradación totales del medicamento.

^c (2-Butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)metanona.

^d (2-Butilbenzofuran-3-il){4-[2-(dietilamino)etoxi]-3-yodofenil}metanona.

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 usada solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Amiodarona USP