

## Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	29-ene-2021
<b>Fecha Oficial</b>	1-feb-2021
<b>Comité de Expertos</b>	Moléculas Pequeñas 2

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 2 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 5 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.

- La *Prueba 5 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Thermo Scientific Hypersil BDS C18. El tiempo de retención típico para amiodarona es de aproximadamente 11,5 minutos.

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

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

## Clorhidrato de Amiodarona, 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-amiodarone-hcl-tabs-20210129-esp>.

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Amiodarona contienen 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 por ciento 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  $\mu$ 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  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ 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  $\mu$ 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 ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ )

▲ **Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

**Medio:** Polisorbato 80 al 1% (p/v) en solución amortiguadora de acetato de pH 4,0, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 3,0 g de acetato de sodio y 6 mL de ácido acético glacial en 1 litro de agua. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 4,0, si fuera necesario. Agregar 10 g de polisorbato 80 a 20% de esta solución y someter a ultrasonido hasta disolver. Combinar la solución resultante con la cantidad remanente; 900 mL.

**Aparato 1:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución A:** Disolver 5,0 mL de trietilamina en 1000 mL de agua.

**Fase móvil:** Acetonitrilo, metanol y *Solución A* (37,5: 37,5: 25). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,5.

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (25:75)

**Solución madre del estándar:** 0,22 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver, según sea necesario.

**Solución estándar:** 0,022 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir con *Diluyente* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 240 nm

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

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu L$

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,3 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 la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$r_U$  = 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)

$D$  = 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 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ )▲ (BR 1-feb-2021)

• **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  $\mu g/mL$  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  $\mu m$ , 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  $\times$  15 cm; relleno L1 de 5  $\mu m$

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu L$

**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 <sup>a, b</sup>	0,22	—	—
Compuesto relacionado D de amiodarona <sup>c</sup>	0,29	0,90	0,5
Compuesto relacionado C de amiodarona <sup>d, b</sup>	0,52	—	—
Amiodarona	1,00	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,00	0,2

**Tabla 1** (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Productos de degradación totales	—	—	1,0

<sup>a</sup> (2-Butilbenzofuran-3-il){4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}metanona.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> (2-Butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)metanona.

<sup>d</sup> (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