

Clorhidrato de Bupropión, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18-dic-2020
Fecha Oficial	1-ene-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 Clorhidrato de Bupropión, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 26 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 revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Nicholas Garito Jr., Enlace Científico Sénior (301-816-8321 o njg@usp.org).

Clorhidrato de Bupropión, Tabletas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-bupropion-hcl-ert-20201218-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Bupropión contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K

Muestra: Triturar 1 Tableta usando un mortero y una mano de mortero. Preparar una dispersión aproximadamente al 1% (p/p) de la muestra en bromuro de potasio.

Criterios de aceptación: La *Muestra* presenta bandas intensas a aproximadamente 1690, 1560 y 1240 cm^{-1} , y una banda más débil a aproximadamente 740 cm^{-1} , similar a la preparación de referencia.

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

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Diluyente 1: Metanol y ácido clorhídrico 0,001 N (20:80)

Solución A: Acetonitrilo, ácido trifluoroacético y agua (10:0,04: 90)

Solución B: Acetonitrilo, ácido trifluoroacético y agua (95:0,03: 5)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
3,4	87	13
10,0	15	85
10,1	0	100
13,0	0	100
13,2	90	10
19,0	90	10

Solución madre de aptitud del sistema: 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Clorhidrato de Bupropión USP y 0,2 mg/mL de ER Compuesto Relacionado F de Clorhidrato de Bupropión USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: 0,002 mg/mL de compuesto relacionado C de clorhidrato de bupropión y 0,02 mg/mL de compuesto relacionado F de clorhidrato de bupropión, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema* en *Diluyente 1*

Solución estándar: 0,6 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Diluyente 1*

Solución madre de la muestra A: Transferir un número de Tabletas, intactas o trituradas, al vaso de un homogeneizador adecuado que contenga suficiente metanol para obtener una concentración de 3,0 mg/mL de clorhidrato de bupropión. Homogeneizar inmediatamente

la muestra durante 30 segundos a 20 000 rpm. Dejar que continúe la extracción durante 3 minutos y continuar con dos pulsos adicionales de 10 segundos, cada uno a 20 000 rpm, realizando una pausa de 3 minutos entre los pulsos para asegurar la extracción completa. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm , desechando los primeros 2–4 mL del filtrado.

Solución muestra A: Nominalmente 0,6 mg/mL de clorhidrato de bupropión, a partir de *Solución madre de la muestra A* en ácido clorhídrico 0,001 N

Alternativamente, la *Solución muestra* se puede preparar según se indica a continuación.

Solución amortiguadora: Disolver 100 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 1 litro de agua. Agregar 50 mL de ácido fosfórico, mezclar o someter a ultrasonido hasta disolver y mezclar. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Diluyente 2: Metanol y *Solución amortiguadora* (20:80)

Solución madre de la muestra B: Pesar y moler no menos de 20 Tabletas para preparar una solución con una concentración nominal de 3 mg/mL. Inicialmente, agregar *Diluyente 2* (un volumen equivalente al 75% del volumen del matraz), mezclar durante 30 minutos y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Diluir con *Diluyente 2* a volumen. Centrifugar una porción de la solución resultante y usar el sobrenadante.

Solución muestra B: Nominalmente 0,6 mg/mL de clorhidrato de bupropión, a partir de *Solución madre de la muestra B* en *Diluyente 2*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 226 nm

Columna: 4,6 mm \times 10 cm; relleno L1 de 3,5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 5 μL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 26* (BR 1-ene-2021) para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,3 entre compuesto relacionado F de clorhidrato de bupropión y compuesto relacionado C de clorhidrato de bupropión, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,9, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra A* o *Solución muestra B*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) 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 clorhidrato de bupropión de la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B*

r_S = respuesta del pico de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupropión en la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 12 horas

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4 y 8 h

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
4	60–85
8	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N de pH 1,5 (que se prepara transfiriendo 50 mL de ácido clorhídrico a 6000 mL de agua, agregando 18 g de hidróxido de sodio, mezclando y ajustando con hidróxido de sodio diluido o ácido clorhídrico diluido a un pH de 1,5); 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 6 h

Solución amortiguadora: 3,45 g de fosfato monobásico de sodio en 996 mL de agua. Agregar 4,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,80.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (35:65)

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis y pasar a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–50
2	40–65
4	65–90
6	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), 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: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm. Usar dispositivos de sumersión en espiral de alambre, si fuera necesario.

Tiempos: 1; 2; 4 y 6 h

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 250 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 200 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con cualquier otro contenido de clorhidrato de bupropión) (%)
1	30–50	30–55
2	45–65	50–75
4	65–85	70–90

Tabla 4 (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 200 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con cualquier otro contenido de clorhidrato de bupropión) (%)
6	No menos de 78	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 3 y 6 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 0,5 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	35–55
3	65–85
6	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N de pH 1,5 (que se prepara transfiriendo 50 mL de ácido clorhídrico a 6000 mL de agua, agregando 18 g de hidróxido de sodio, mezclando y ajustando con hidróxido de sodio diluido o ácido clorhídrico diluido a un pH de 1,5); 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 6 h

Solución amortiguadora: 3,45 g de fosfato monobásico de sodio en 996 mL de agua. Agregar 4,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,80.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (45:55)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis y pasar a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–50
2	45–70
4	No menos de 70
6	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 9: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 9* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N de pH 1,5 (que se prepara transfiriendo 50 mL de ácido clorhídrico a 6000 mL de agua, agregando 18 g de hidróxido de sodio, mezclando y ajustando con hidróxido de sodio diluido o ácido clorhídrico diluido a un pH de 1,5); 900 mL

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–45
2	35–55
4	55–85
8	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 10: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 10* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 0,5 cm

Blanco: *Medio*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_s) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

- A_i = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 A_s = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	20–40
2	2	35–60
3	4	55–85
4	8	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 17: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 17* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N de pH 1,5 (que se prepara transfiriendo 50 mL de ácido clorhídrico a 6 litros de agua, que contenga 18 g de hidróxido de sodio, mezclando y ajustando con hidróxido de sodio diluido o ácido clorhídrico diluido a un pH de 1,5); 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora: Por cada litro de agua, agregar 6,8 g de fosfato monobásico de potasio. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

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

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. [NOTA—Puede ser adecuado un filtro de membrana de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de bupropión

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 concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

- r_i = respuesta del pico de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_s = respuesta del pico de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_s)]) + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_s)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 100 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 150 mg o 200 mg de clorhidrato de bupropión) (%)
1	1	20–40	15–35
2	2	40–60	35–55
3	4	60–85	55–80
4	8	No menos de 85	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 19: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 19* de la USP.

Medio: Agua, desgasificado; 900 mL

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución madre del estándar: 0,56 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm .

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5 \times V \times (1/L) \times 100$$

A_i = absorbancia de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

A_5 = absorbancia de bupropión de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 10*.

Tabla 10

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 100 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 150 o 200 mg de clorhidrato de bupropión) (%)
1	1	32–52	25–45
2	2	50–70	45–65
3	4	No menos de 75	65–85
4	8	No menos de 85	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 2*.

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 24 horas

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 16 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 11*.

Tabla 11

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 20
4	20–45
8	65–90
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 1; 2; 4; 8 y 12 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad

declarada, en mg/Tableta. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 12*.

Tabla 12

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	15–35
2	25–50
4	40–65
8	65–90
12	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 3; 8 y 16 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 0,5 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 13*.

Tabla 13

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10

Tabla 13 (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
3	10–30
8	60–90
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 11: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 11* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 750 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (agregar 250 mL de una solución de 76 g/L de fosfato tribásico de sodio al *Medio de la etapa ácida*, ajustar con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8, si fuera necesario.); 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 3; 8 y 16 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución estándar de la etapa ácida: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa ácida*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar de la etapa amortiguada: 0,15 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa amortiguada*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 0,5 cm

Blanco: *Medio de la etapa ácida* o *Medio de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_s) \times C_s$$

- A_i = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
- A_s = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar de la etapa ácida* o de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*
- C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* o en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V_A \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V_B - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= (\{C_3 \times [V_B - (2 \times V_5)]\} + [(C_2 + C_1) \times V_5]) \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= (\{C_4 \times [V_B - (3 \times V_5)]\} + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]) \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 750 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio de la etapa ácida* o del *Medio de la etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 14*.

Tabla 14

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 10
2	3	10–30
3	8	55–85
4	16	No menos de 75

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 12: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 12* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 12 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Retirar al menos 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Celda

Para Tabletas con un contenido declarado de 150 mg: 0,1 cm

Para Tabletas con un contenido declarado de 300 mg: 0,05 cm

Blanco: *Medio*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5$$

- A_i = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

- A_5 = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar*
 C_5 = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= (\{C_3 \times [V - (2 \times V_5)]\} + [(C_2 + C_1) \times V_5]) \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= (\{C_4 \times [V - (3 \times V_5)]\} + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]) \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 15*.

Tabla 15

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 25
2	4	25–50
3	8	60–85
4	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 13: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 13* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 12 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Retirar al menos 10 mL de la solución en análisis y centrifugar. Usar el sobrenadante.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Celda: 0,1 cm

Blanco: *Medio*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5$$

- A_i = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 A_s = absorbancia de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_5)]) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_5)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 16*.

Tabla 16

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (150 mg/Tableta) (%)	Cantidad Disuelta (300 mg/Tableta) (%)
1	2	No más de 25	No más de 25
2	4	30–55	25–45
3	8	65–90	60–80
4	12	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 14: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 14* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 16 h

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Si fuera necesario, diluir la solución con *Medio*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*. Si fuera necesario, diluir el filtrado con *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_s) \times C_s \times D$$

- A_i = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 A_s = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución para la *Solución muestra*, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_5)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 17*.

Tabla 17

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 20
2	4	20–45
3	8	55–85
4	16	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 15: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 15* de la USP.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N, desgasificado; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 2 horas en *Medio de la etapa ácida*

Solución amortiguadora: 3,5 g/L de fosfato monobásico de sodio, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 3,45 g de fosfato monobásico de sodio en 996 mL de agua, agregar 4,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,8.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora (45:55)*

Solución estándar de la etapa ácida: 0,033 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa ácida*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra de la etapa ácida: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechar los primeros 5 mL y usar el filtrado. Luego desechar las Tabletas y la solución remanente.

[NOTA—Puede ser adecuado un filtro de membrana de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μm .]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de bupropión

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de la etapa ácida*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida y*

Solución muestra de la etapa ácida

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión (C₁₃H₁₈ClNO · HCl), 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 bupropión de la *Solución muestra de la etapa ácida*

r_S = respuesta del pico de bupropión de la *Solución estándar de la etapa ácida*

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

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Etapa amortiguada: Usar Tabletas nuevas.

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato tribásico de sodio de pH 6,8 y lauril sulfato de sodio al 0,5% (Disolver 19 g de fosfato tribásico de sodio en 1 litro de agua, agregar 7 mL de ácido clorhídrico y ajustar con hidróxido de sodio 0,2 N o ácido clorhídrico diluido a un pH de 6,8. Agregar 5 g de dodecil sulfato de sodio. Para facilitar la disolución, la solución resultante puede ser mezclada continuamente y calentada a 41°. Dejar que la solución se enfríe a 37° antes de usar. No dejar que la temperatura caiga por debajo de 36,5° antes de comenzar la prueba.); 900 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora: 1,4 g/L de fosfato dibásico de amonio y 0,5 g/L de 1-hexanosulfonato de sodio, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 1,4 g de fosfato dibásico de amonio y 0,5 g de 1-hexanosulfonato de sodio en 1 litro de agua. Por cada litro de esta solución, agregar 2,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 7,0.

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

Solución estándar de la etapa amortiguada:

0,33 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa amortiguada*

Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechar los primeros 5 mL y usar el filtrado.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en *Etapa ácida*.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa amortiguada y*

Solución muestra de la etapa amortiguada

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión (C₁₃H₁₈ClNO · HCl) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo *i*:

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_S) \times C_S$$

r_i = respuesta del pico de bupropión de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo *i*

r_S = respuesta del pico de bupropión de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión (C₁₃H₁₈ClNO · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (*i*):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_S)] + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_S)]) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_S)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo *i* (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10%; la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión (C₁₃H₁₈ClNO · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 3*.

Etapa amortiguada: Ver la *Tabla 18*.

Tabla 18

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	5–25
2	2	25–45
3	4	60–85
4	8	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión (C₁₃H₁₈ClNO · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 16: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 16* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 5; 8 y 16 h

Solución amortiguadora: 3,5 g/L de fosfato monobásico de sodio, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 3,45 g de fosfato monobásico de sodio en 996 mL de agua, agregar 4,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,8.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (35:65)

Solución estándar: 0,17 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar no menos de 1 mL. Si fuera necesario, diluir el filtrado con *Medio*. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*. [NOTA—Puede ser adecuado un filtro de membrana de nailon con un tamaño de poro de 0,45 µm.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 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: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de bupropión

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 concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s \times D$$

- r_i = respuesta del pico de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_s = respuesta del pico de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución para la *Solución muestra*, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 19*.

Tabla 19

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 10
2	5	30–60
3	8	65–88
4	16	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 18: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 18* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 16 h

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

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

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis durante 15 minutos.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 298 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de bupropión

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 concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

- r_i = respuesta del pico de bupropión de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_s = respuesta del pico de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_3)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 20*.

Tabla 20

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 150 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 300 mg de clorhidrato de bupropión) (%)
1	2	No más de 20	No más de 20
2	4	25–50	25–50
3	8	65–95	60–85
4	16	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 20: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 20* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 16 h

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_s) \times C_s \times D$$

- A_i = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 A_s = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución para la *Solución muestra*, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_i \times V_s)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_i) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_i) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 21*.

Tabla 21

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 150 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 300 mg de clorhidrato de bupropión) (%)
1	2	No más de 15	No más de 15
2	4	10–35	10–35
3	8	55–80	50–75
4	16	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 21: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 21* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 4; 8 y 16 h

Solución madre del estándar 1: 0,84 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Bupropión USP a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 50% del volumen del matraz. Diluir con agua a volumen.

Solución madre del estándar 2: 0,17 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP, a partir de *Solución madre del estándar 1* en *Medio*

Solución estándar: 0,017 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP, a partir de *Solución madre del estándar 2* en *Medio* pasada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm

Solución muestra: Diluir una porción de la solución en análisis con *Medio*. Pasar una porción de la solución resultante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5 \times D$$

- A_i = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 A_5 = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_5 = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución para la *Solución muestra*, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 22*.

Tabla 22

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 150 mg de clorhidrato de bupropión) (%)	Cantidad Disuelta (para Tabletas con un contenido de 300 mg de clorhidrato de bupropión) (%)
1	4	No más de 20	No más de 30
2	8	35–60	50–70
3	16	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 22: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 22* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 750 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de sodio de pH 6,8 (después de 2 horas, agregar 250 mL de una solución de 76 g/L de fosfato tribásico de sodio, previamente calentado a $37 \pm 0,5^\circ$, al *Medio de la etapa ácida* y ajustar con ácido clorhídrico 2 N SR o hidróxido de sodio 2 N SR, si fuera necesario, a un pH de 6,8); 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 4 y 12 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución estándar de la etapa ácida: 0,08 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa ácida*

Solución estándar de la etapa amortiguada: 0,3 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa amortiguada*

Solución muestra de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa amortiguada: Usar una porción de la solución en análisis.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Blanco: *Medio de la etapa ácida* o *Medio de la etapa amortiguada*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5 \times D$$

- A_i = absorbancia de la *Solución muestra de la etapa ácida* o de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i
 A_5 = absorbancia de la *Solución estándar de la etapa ácida* o de la *Solución estándar de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i
 C_5 = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* o en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)
 D = factor de dilución, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V_A \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i
 V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 750 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = \{(C_2 \times (V_B - V_{SA})) + (C_1 \times V_{SA})\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times (V_B - V_{SB} - V_{SA})) + (C_2 \times V_{SB}) + (C_1 \times V_{SA})\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

V_{SA} = volumen de la *Solución muestra de la etapa ácida* retirada en el tiempo de muestreo 1 (mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_{SB} = volumen de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 23*.

Tabla 23

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 15
2	4	40-60
3	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 23: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 23* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 900 mL, desgasificado

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2 horas en *Medio de la etapa ácida*; 6 y 16 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución estándar de la etapa ácida: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/900$) mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 298 nm

Celda: 0,5 cm, celda de flujo

Blanco: *Medio de la etapa ácida* o *Medio de la etapa amortiguada*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_5) \times C_5$$

A_i = absorbancia de la *Solución muestra de la etapa ácida* o de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i

A_5 = absorbancia de la *Solución estándar de la etapa ácida* o de la *Solución estándar de la etapa amortiguada* en el tiempo de muestreo i

C_5 = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* o en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (Q_A):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V_A \times (1/L) \times 100$$

C_1 = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo 1

V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_2 = [C_2 \times V_B \times (1/L) \times 100] + Q_A$$

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times V_B \times (1/L) \times 100] + Q_A$$

C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Q_A = cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*

Tolerancias: Ver la *Tabla 24*.

Tabla 24

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 15
2	6	50-75
3	16	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

▲ **Prueba 26:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 26* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 75 rpm

Tiempos: 2; 6 y 14 h

Solución madre del estándar: 0,17 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Medio*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: 0,017 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Diluir una porción de la solución en análisis con *Medio*. Pasar una porción de la solución

resultante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros del filtrado. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: 252 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
- A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de bupropión en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
- V = volumen de *Medio*, 900 mL
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 25*.

Tabla 25

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 20
2	6	40–65
3	14	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de bupropión ($C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.▲ (BR 1-ene-2021)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Diluyente 1, Solución A, Solución B, Fase móvil y Solución muestra A o Solución muestra B: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución madre de aptitud del sistema A: 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Clorhidrato de

Bupropión USP, 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado F de Clorhidrato de Bupropión USP y 0,012 mg/mL de ER Ácido 3-Clorobenzoico USP en metanol

Solución de aptitud del sistema A: 0,002 mg/mL de compuesto relacionado C de clorhidrato de bupropión, 0,002 mg/mL de compuesto relacionado F de clorhidrato de bupropión y 0,0012 mg/mL de ácido 3-clorobenzoico, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema A* en *Diluyente 1*

Solución madre de aptitud del sistema B: 0,012 mg/mL de ER Ácido 3-Clorobenzoico USP en metanol

Solución de aptitud del sistema B: 0,0012 mg/mL de ácido 3-clorobenzoico, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema B* en *Diluyente 1*

Solución estándar: 0,0012 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupropión USP en *Diluyente 1*

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe usar un *Detector*, según se indica a continuación.

Detector: UV 226 nm, ajustado a ± 2 nm de modo que se cumpla con el requisito del factor de respuesta relativa.

[NOTA—Las respuestas de los picos de los compuestos de interés son muy sensibles a cambios en la longitud de onda de detección.]

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema A*, *Solución de aptitud del sistema B* y *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 26*▲ (BR 1-ene-2021) para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,3 entre compuesto relacionado F de clorhidrato de bupropión y compuesto relacionado C de clorhidrato de bupropión, *Solución de aptitud del sistema A*; no menos de 1,3 entre compuesto relacionado C de clorhidrato de bupropión y ácido 3-clorobenzoico, *Solución de aptitud del sistema A*

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

Factor de respuesta relativa: 3,8–4,5 para la respuesta del pico de ácido 3-clorobenzoico en *Solución de aptitud del sistema B* dividida por la respuesta del pico de bupropión en *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución de aptitud del sistema B*, *Solución estándar* y *Solución muestra A* o *Solución muestra B*
Calcular el porcentaje de ácido 3-clorobenzoico 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 ácido 3-clorobenzoico de la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B*
- r_S = respuesta del pico de ácido 3-clorobenzoico de la *Solución de aptitud del sistema B*
- C_S = concentración de ER Ácido 3-Clorobenzoico USP en la *Solución de aptitud del sistema B* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupropión en la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cada uno de los demás productos de degradación 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 cada uno de los demás productos de degradación de la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B*

- r_s = respuesta del pico de clorhidrato de bupropión de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Bupropión USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupropión en la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B* (mg/mL)
 F = factor de respuesta relativa para cada uno de los demás productos de degradación (ver la *Tabla ▲26▲* (BR 1-ene-2021))

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla ▲26.▲* (BR 1-ene-2021)

Tabla ▲26▲ (BR 1-ene-2021)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)	
			100 mg o menor	150 mg o mayor
Bupropión amina ^a	0,38	1,2	0,3	0,3
Derivado <i>S,S,S</i> -tiomorfolina ^b	0,56	1,1	1,0	1,5
Derivado <i>S,R,R</i> -tiomorfolina ^c	0,78	1,1	0,5	0,4
Bupropión	1,0	—	—	—
Compuesto relacionado F de bupropión	1,71	1,8	1,2	2,3
Compuesto relacionado C de bupropión	1,75	1,7	0,3	0,3
Ácido 3-clorobenzoico	1,80	—	0,3	0,3
Derivado bupropión diona ^d	2,25	1,00	0,4	0,4

Tabla ▲26▲ (BR 1-ene-2021) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)	
			100 mg o menor	150 mg o mayor
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,00	0,2	0,2
Impurezas totales	—	—	3,2	3,3

^a 2-Amino-1-(3-clorofenil)-1-propanona.

^b Ácido (3*S*,5*S*,6*S*)-6-(3-clorofenil)-6-hidroxi-5-metil-3-tiomorfolina carboxílico.

^c Ácido (3*S*,5*R*,6*R*)-6-(3-clorofenil)-6-hidroxi-5-metil-3-tiomorfolina carboxílico.

^d 1-(3-Clorofenil)propano-1,2-diona.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada. Proteger de la luz.
- **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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Bupropión USP
ER Compuesto Relacionado C de Clorhidrato de Bupropión USP
1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona.
 $C_9H_9O_2Cl$ 184,62
ER Compuesto Relacionado F de Clorhidrato de Bupropión USP
1-(3-Clorofenil)-1-hidroxiopropan-2-ona.
 $C_9H_9O_2Cl$ 184,62
ER Ácido 3-Clorobenzoico USP
Ácido 3-clorobenzoico.
 $C_7H_5ClO_2$ 156,57