

## Clorhidrato de Clonidina, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	30-abr-2021
<b>Fecha Oficial</b>	1-may-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 Clonidina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar las *Pruebas 2, 3, 4 y 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. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de las *Pruebas de Disolución*. La revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L7 marca Zorbax RX-C8. El tiempo de retención típico para clonidina es de aproximadamente 5,2 minutos.
- La *Prueba 3 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L7 marca Supelcosil LC-8-DB. El tiempo de retención típico para clonidina es de aproximadamente 6,4–7,8 minutos.
- La *Prueba 4 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L1 marca YMC-Pack Pro C18. El tiempo de retención típico para clonidina es de aproximadamente 5,7 minutos.
- La *Prueba 5 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L9 marca Luna SCX. El tiempo de retención típico para clonidina es de aproximadamente 3,5 minutos.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Clonidina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la versión que entrará en vigencia el 1° de mayo de 2021 y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Morgan Puderbaugh, Científico de Planta (301-998-6833 o [mxp@usp.org](mailto:mxp@usp.org)).

**Agregar lo siguiente:**

## ▲ Clorhidrato de Clonidina, 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-clonidine-hcl-ert-notice-20210430-esp>.

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Clonidina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### • A. PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA (201)

**Solución estándar:** 10 mg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en metanol. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

**Solución muestra:** Reducir a polvo no menos de 20 Tabletas y transferir una porción del polvo, equivalente a 1 mg de clorhidrato de clonidina, a un separador que contenga 20 mL de agua y 1 mL de hidróxido de sodio 1 N. Agitar por rotación suave hasta disolver la muestra y extraer con 40 mL de cloroformo. Dejar que las capas se separen durante 15 minutos y pasar la capa clorofórmica a través de un papel de filtro adecuado en un vaso de precipitados de vidrio. Repetir el paso de extracción y recoger el filtrado en el mismo vaso de precipitados. Evaporar el filtrado hasta sequedad en un baño de agua y disolver el residuo con 0,1 mL de metanol.

#### Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada*.)

**Modo:** TLC

**Adsorbente:** Capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm

**Volumen de aplicación:** 5  $\mu$ L

**Fase móvil:** Metanol e hidróxido de amonio (200:3)

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Colocar la placa en una cámara cromatográfica y desarrollar en la *Fase móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la fase móvil se evapore durante 2 minutos a 70°. Observar la placa bajo luz UV a 254 nm.

**Criterios de aceptación:** El valor  $R_f$  de la mancha principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*.

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

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** Disolver 2,2 g de sal sódica del ácido octanosulfónico en 1000 mL de agua.

**Solución A:** Metanol, *Solución amortiguadora* y ácido fosfórico (50: 50: 0,1). Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 3,0.

**Solución B:** Acetonitrilo, metanol y agua (80:10:10)

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
15	100	0
17	10	90
22	100	0
30	100	0

**Solución estándar:** 1  $\mu$ g/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Solución A*

**Solución muestra:** Nominalmente 1  $\mu$ g/mL de clorhidrato de clonidina, que se prepara según se indica a continuación. Pesar y transferir 10 Tabletas, equivalente a 1 mg de clorhidrato de clonidina, a un matraz volumétrico de 1000 mL. Agregar 50 mL de metanol y mezclar durante 30 minutos. Agregar 700 mL de *Solución A* y mezclar durante 15 minutos. Someter a ultrasonido durante 30 minutos, agitando intermitentemente cada 5 minutos. Diluir con *Solución A* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

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

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 50  $\mu$ L

#### 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 clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) 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 clonidina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar* ( $\mu$ g/mL)

$C_U$  = concentración nominal de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* ( $\mu$ g/mL)

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

▲ Prueba 1 ▲ (BR 1-may-2021)

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,0 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,16 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de 7,0.); 500 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con un dispositivo de sumersión adecuado

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada:** 1; 6 y 16 h. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

**Solución amortiguadora:** 2,2 g/L de sal sódica del ácido octanosulfónico en agua

**Fase móvil:** Metanol, *Solución amortiguadora* y ácido fosfórico (50: 50: 0,1). Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 3,0.

**Solución madre del estándar:** 0,105 mg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en el medio respectivo. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

**Solución estándar:** 0,21 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en el medio respectivo, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Después de 2 horas en *Medio de la etapa ácida*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado. Transferir cuidadosamente la Tableta con el dispositivo de sumersión a un vaso de disolución que contenga el *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados en la *Etapa amortiguada*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de la etapa amortiguada* recientemente preparado. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

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

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 100 µL

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

**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 clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* ( $Q_A$ ):

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

$r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*; 500 mL

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) de la *Etapa amortiguada*:

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

$r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo,  $i$

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

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

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

$C_i$  = concentración de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 500 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$Q_A$  = cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (%)

$V_3$  = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias**

**Etapa ácida:** 30%–50% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) se disuelve en 2 horas.

**Etapa amortiguada:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo ( $h$ )	Cantidad Disuelta (%)
1	1	40–60
2	6	65–85
3	16	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**▲Prueba 2**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

**Medio de la etapa amortiguada:** *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 7,0 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,1 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido clorhídrico al 1% o hidróxido de sodio al 1% a un pH de 7,0.); 500 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con un dispositivo de sumersión adecuado

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada:** 2; 6 y 10 h. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

**Solución amortiguadora:** 2,2 g/L de sal sódica del ácido octanosulfónico en agua

**Fase móvil:** Metanol, *Solución amortiguadora* y ácido fosfórico (50: 50: 0,1). Ajustar con trietilamina a un pH de 3,0.

**Solución estándar de la etapa ácida:** 0,2 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Medio de la etapa ácida*

**Solución estándar de la etapa amortiguada:** 0,2 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Medio de la etapa amortiguada*

**Solución muestra:** En el tiempo especificado en la *Etapa ácida*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de la etapa ácida* recientemente preparado. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado. Transferir cuidadosamente la Tableta a un vaso de disolución que contenga el *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados en la *Etapa amortiguada*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de la etapa amortiguada* recientemente preparado. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 nm

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

**Temperaturas**

**Muestreador automático:** 10°

**Columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 100 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de clonidina

**Aptitud del sistema**

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

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5,0%, *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* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (Q<sub>A</sub>):

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

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra*

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar de la etapa ácida*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*; 500 mL

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) de la *Etapa amortiguada*:

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

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo, i

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

C<sub>i</sub> = concentración de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Q<sub>A</sub> = cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (%)

V<sub>S</sub> = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias**

**Etapa ácida:** No más de 37% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl) se disuelve en 2 horas.

**Etapa amortiguada:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	42–62
2	6	68–88
3	10	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 3**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,0 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,16 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico 1 N SR o hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,0.); 500 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada:** 2; 6 y 14 h. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

**Solución amortiguadora:** 1,8 g/L de sal sódica del ácido octanosulfónico en agua

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

Agregar 1 mL de ácido fosfórico a cada litro de la mezcla. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 3,0.

**Solución estándar:** 0,2 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Medio de la etapa ácida*

**Solución muestra:** Después de 2 horas en *Medio de la etapa ácida*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un

tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado. Cuidadosamente, reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con *Medio de la etapa amortiguada* equilibrado previamente a la temperatura apropiada. En los tiempos especificados en la *Etapa amortiguada*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

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

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 100 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 3 veces el tiempo de retención de clonidina

**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 clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (Q<sub>A</sub>):

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

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra*

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*; 500 mL

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) de la *Etapa amortiguada*:

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

r<sub>U</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo, i

r<sub>S</sub> = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

C<sub>S</sub> = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

C<sub>i</sub> = concentración de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Q<sub>A</sub> = cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (%)

V<sub>S</sub> = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias**

**Etapa ácida:** 23%–43% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl) se disuelve en 2 horas.

**Etapa amortiguada:** Ver la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	45–65
2	6	70–90
3	14	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 4**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL, desgasificado

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,0 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,16 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico 1 N SR o hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,0); 500 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con un dispositivo de sumersión adecuado

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada:** 2; 6 y 14 h. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

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

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

**Solución estándar:** 0,4 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Medio de la etapa ácida*

**Solución muestra:** Después de 2 horas en *Medio de la etapa ácida*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado. Transferir cuidadosamente la Tableta con el dispositivo de sumersión a un vaso de disolución que contenga el *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados en la *Etapa amortiguada*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 214 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

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

**Volumen de inyección:** 80 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de clonidina

**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 clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* ( $Q_A$ ):

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

$r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*; 500 mL

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) de la *Etapa amortiguada*:

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

$r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo,  $i$

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

$C_i$  = concentración de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 500 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$Q_A$  = cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (%)

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

**Tolerancias**

**Etapa ácida:** 18%–38% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) se disuelve en 2 horas.

**Etapa amortiguada:** Ver la *Tabla 5*.

**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo ( $h$ )	Cantidad Disuelta (%)
1	2	39–59
2	6	62–82
3	14	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Prueba 5**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

**Medio de la etapa amortiguada:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,0 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en agua y agregar 7,0 mL de hidróxido de sodio 5 N. Diluir con agua hasta 1000 mL. Ajustar con ácido fosfórico diluido o hidróxido de sodio diluido a un pH de 7,0.); 500 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con un dispositivo de sumersión adecuado

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada:** 2; 6 y 16 h. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

**Solución amortiguadora:** 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

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

**Solución estándar:** 0,4 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Medio de la etapa amortiguada*

**Solución muestra:** Después de 2 horas en *Medio de la etapa ácida*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado. Transferir cuidadosamente la Tableta con el dispositivo de sumersión a un vaso de disolución que contenga el *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados en la *Etapa amortiguada*, retirar una alícuota de la solución en análisis. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 2,7 µm y desechar los primeros mililitros del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 nm

**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L9 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 100 µL

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

**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 clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* ( $Q_A$ ):

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

$r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*; 500 mL

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) de la *Etapa amortiguada*:

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

- $r_U$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo,  $i$   
 $r_S$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 500 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)  
 $Q_A$  = cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina, como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida* (%)  
 $V_S$  = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

#### Tolerancias

**Etapa ácida:** 8%–28% de la cantidad declarada de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ) se disuelve en 2 horas.

**Etapa amortiguada:** Ver *Tabla 6*.

**Tabla 6**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo ( $h$ )	Cantidad Disuelta (%)
1	2	28–48
2	6	51–71
3	16	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-may-2021)

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

#### IMPUREZAS

##### Cambio en la redacción:

##### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución amortiguadora:** Disolver 4 g de sal sódica del ácido octanosulfónico en 1000 mL de agua.

**Solución A:** Metanol, *Solución amortiguadora* y ácido fosfórico (45: 55: 0,1). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

**Solución B:** Acetonitrilo, metanol y agua (65:5:30)

**Fase móvil:** Ver la ▲ *Tabla 7*.

**Tabla 7** ▲ (BR 1-may-2021)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
60	100	0
65	15	85
85	15	85
90	100	0
110	100	0

**Diluyente 1:** 4 g de sal sódica del ácido octanosulfónico en 1 litro de agua. Agregar 1 mL de ácido fosfórico. Ajustar con trietilamina a un pH de 2,5.

**Diluyente 2:** Metanol y *Diluyente 1* (50:50)

**Solución madre del estándar:** 0,25 mg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en metanol. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

**Solución estándar:** 0,125 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP en *Diluyente 2*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución de sensibilidad:** 0,025 µg/mL de ER Clorhidrato de Clonidina USP in *Diluyente 2*, a partir de *Solución estándar*

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente 0,05 mg/mL de clorhidrato de clonidina, que se prepara según se indica a continuación. Pesarse y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo, equivalente a 1 mg de clorhidrato de clonidina, a un matraz volumétrico de 20 mL. Agregar 15 mL de metanol. Someter a ultrasonido durante 15 minutos, agitando intermitentemente cada 2 minutos a 10°. Diluir con metanol a volumen. Centrifugar durante 10 minutos y usar el sobrenadante.

**Solución muestra:** Nominalmente 25 µg/mL de clorhidrato de clonidina en *Diluyente 1*, a partir de *Solución madre de la muestra*. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** 220 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

**Temperatura del muestreador automático:** 10°

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

**Volumen de inyección:** 100 µL

#### Aptitud del sistema

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

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,0, *Solución estándar*

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

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

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas tomada:

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

- $r_U$  = respuesta del pico de cualquier producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

- $r_s$  = respuesta del pico de clonidina de la *Solución estándar*  
 $C_s$  = concentración de ER Clorhidrato de Clonidina USP en la *Solución estándar* ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $C_U$  = concentración nominal de clorhidrato de clonidina en la *Solución muestra* ( $\mu\text{g/mL}$ )

**Criterios de aceptación**

**Cualquier producto de degradación no especificado:**

No más de 1,0%

**Productos de degradación totales:** No más de 3,0%

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

**Agregar lo siguiente:**

- ▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de disolución, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-may-2021)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
ER Clorhidrato de Clonidina USP ▲ (USP 1-may-2021)