

Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18-dic-2020
Fecha Oficial	1-ene-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 5

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 5 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas. El propósito de esta revisión es cambiar los *Criterios de aceptación* en la *Valoración* de “No menos de 95,0% y No más de 105,0%” a “No menos de 93,0% y No más de 107,0%,” basándose en las especificaciones aprobadas por el fabricante. La *Definición* también se revisó como corresponde.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald J. Hsu, Enlace Científico Sénior (240-221-2097 o gdh@usp.org).

Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas

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

DEFINICIÓN

Cambio en la redacción:

Las Tabletas de Clorhidrato de Fexofenadina contienen no menos de $\blacktriangle 93,0\%$ \blacktriangle (BR 1-ene-2021) y no más de $\blacktriangle 107,0\%$ \blacktriangle (BR 1-ene-2021) de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina ($C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

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

Solución estándar: Transferir 60 mg de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP a un tubo adecuado con tapa y agregar 10 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1).

Solución muestra: Transferir el equivalente a 60 mg de clorhidrato de fexofenadina, a partir de un número suficiente de Tabletas pesadas y reducidas a polvo fino, a un tubo adecuado con tapa y agregar 10 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1).

Análisis: Agitar o mezclar la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en un mezclador de vórtice durante 1–2 minutos para dispersar la muestra. Dejar la solución en reposo durante 10 minutos o centrifugar durante 2–3 minutos. Pasar el líquido a través de un filtro de politetrafluoroetileno para jeringa de 0,45 μ m en un vaso de precipitados de 50 mL. Evaporar el disolvente hasta que queden aproximadamente 0,5 mL, usando una corriente de nitrógeno con calentamiento suave (que no exceda de 75°). Agregar 5 mL de agua y 5 gotas de ácido clorhídrico diluido, y mezclar para inducir la precipitación. Enfriar en un baño de hielo durante 30 minutos. Filtrar la solución a través de un crisol de vidrio sinterizado de 10 a 15 μ m. Secar el precipitado en un horno de aire a 105° durante 1 hora. Preparar una dispersión en bromuro del residuo.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción IR de una dispersión en bromuro de potasio del residuo de la muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el de una dispersión en bromuro de potasio del 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

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Ácido acético glacial y agua (17:983). Diluir 100 mL de esta solución con agua hasta 1 litro.

Solución B: Diluir 15 mL de una solución que contenga acetonitrilo y trietilamina (1:1) con *Solución A* hasta 1 litro. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 5,25.

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución A* (3:1)

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución B* (9:16)

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,015 mg/mL, a partir de *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra: Transferir un número suficiente de Tabletas enteras (no menos de 10) a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Solución A* (equivalente al 20% del volumen total del matraz) y agitar mecánicamente a alta velocidad durante 30 minutos o

hasta que las Tabletas se desintegren por completo y se dispersen finamente. Agregar acetonitrilo (suficiente para llenar el matraz hasta 80% de su volumen) y agitar mecánicamente durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de politetrafluoroetileno con un tamaño de poro de 0,45 μ m o menor y usar el filtrado. Diluir, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una solución que contenga el equivalente a 1,2 mg/mL de clorhidrato de fexofenadina.

Solución muestra: 0,018 mg/mL, a partir de la *Solución madre de la muestra* en *Fase móvil*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L11 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ 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 $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: $\blacktriangle 93,0\%$ – $107,0\%$ \blacktriangle (BR 1-ene-2021)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 10 y 30 minutos

Determinar la cantidad disuelta de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada usando el siguiente método.

Solución A: 1,0 g de fosfato monobásico de sodio, 0,5 g de perclorato de sodio y 0,3 mL de ácido fosfórico concentrado en 300 mL de agua

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (7:3)

Solución estándar: ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Medio* hasta obtener una solución con una concentración conocida similar a la esperada en la solución en análisis. [NOTA—Se puede usar una pequeña cantidad de metanol, que no exceda de 0,5% del volumen total, para disolver el clorhidrato de fexofenadina.]

Solución de aptitud del sistema: 0,44 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP en agua. Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial y agregar 40 mL de la *Solución estándar*. [NOTA—Se puede usar una pequeña cantidad de ácido acético glacial, que no exceda de 5% del volumen total, para disolver el compuesto relacionado A de fexofenadina.]

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro de fibra de vidrio con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: Carga de columna de 2–3 µg de clorhidrato de fexofenadina

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre fexofenadina y compuesto relacionado A de fexofenadina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 60% (Q) de la cantidad declarada de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ se disuelve en 10 minutos; no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ se disuelve en 30 minutos.

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm. Usar paletas y ejes recubiertos con Teflón.

Tiempo: 30 minutos

Determinar la cantidad disuelta de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada usando el siguiente método.

Solución A: 7 mg/mL de acetato de amonio en agua.

Ajustar con ácido acético glacial a un pH de $4,0 \pm 0,05$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (2:3)

Solución estándar 1: Transferir 20 mg de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 3,0 mL de metanol y mezclar. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar 2: Transferir 15,0 mL de *Solución estándar 1* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar 3: Transferir 7,5 mL de *Solución estándar 1* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 259 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL para la *Solución estándar 1* y 30 µL para las *Soluciones estándar 2 y 3*

Aptitud del sistema

Muestra: Cualquiera de las *Soluciones estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar 1; 2 y 3* y la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* correspondiente (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$.

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL para Tabletas con un contenido declarado de 30 mg o 60 mg y 1800 mL para Tabletas con un contenido declarado de 180 mg

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución amortiguadora: 6,64 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 0,84 g/L de perclorato de sodio monohidrato en agua. Agregar 4 mL/L de trietilamina. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $2,3 \pm 0,1$.

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

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER

Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Fase móvil*. Esta solución permanece estable durante 3,5 meses refrigerada o durante 18 días a temperatura ambiente.

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* para obtener una concentración final de 0,07 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP. Esta solución permanece estable durante 8 días refrigerada o durante 24 horas a temperatura ambiente.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 2,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de fexofenadina, como porcentaje de la cantidad declarada, en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada por Tableta (mg)
 V = volumen de *Medio*, 900 ó 1800 mL

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 15 min

Solución amortiguadora: 6,64 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 0,84 g/L de perclorato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0.

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora* y trietilamina (50: 50: 0,3)

Solución madre del estándar: 0,55 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en ácido clorhídrico 0,01 N

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* para obtener una concentración final de 0,22 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperatura de la columna: 25°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2,7 veces el tiempo de retención de fexofenadina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de fexofenadina ($C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina ($C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$)

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

IMPUREZAS

IMPUREZAS ORGÁNICAS

• Procedimiento

Solución A, Solución B, Diluyente, Fase móvil, Solución madre del estándar, Solución madre de la muestra y

Solución muestra: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,015 mg/mL de clorhidrato de fexofenadina y 0,0045 mg/mL de compuesto relacionado A de fexofenadina, a partir de *Solución de límite cuantitativo* y *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

Solución madre de aptitud del sistema: Diluir 4,0 mL de *Solución madre del estándar* con *Fase móvil* hasta 100 mL.

Solución de aptitud del sistema: Diluir 6,0 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* con *Fase móvil* hasta 100 mL.

Solución de límite cuantitativo: 0,05 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Para los tiempos de retención relativos, ver la *Tabla de Impurezas 1*.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 7 entre fexofenadina y compuesto relacionado A de fexofenadina, *Solución estándar*

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

Desviación estándar relativa: No más de 6%, *Solución de aptitud del sistema*; no más de 2,0% y no más de 3,0% para fexofenadina y compuesto relacionado A de fexofenadina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución madre de la muestra* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de fexofenadina en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = área del pico de compuesto relacionado A de fexofenadina de la *Solución madre de la muestra*
 r_S = área del pico de compuesto relacionado A de fexofenadina de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de compuesto relacionado A de fexofenadina en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración de clorhidrato de fexofenadina en la *Solución madre de la muestra*

Calcular el porcentaje del producto de degradación descarboxilado [(±)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenceno] en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = área del pico del producto de degradación descarboxilado de la *Solución madre de la muestra*
 r_S = área del pico de fexofenadina de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración de clorhidrato de fexofenadina en la *Solución madre de la muestra*

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

Calcular el porcentaje de las otras impurezas en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = r_U / (F \times r_S + r_T) \times 100$$

- r_U = área del pico de cada impureza individual desconocida de la *Solución madre de la muestra*
- F = diferencia entre la concentración de la *Solución madre de la muestra* y de la *Solución muestra*, 66,7
- r_S = área del pico de fexofenadina de la *Solución muestra*
- r_T = suma de las áreas de los picos de todas las impurezas desconocidas en la *Solución madre de la muestra*

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.]

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: Ver la *Tabla de Impurezas 1*.

Impurezas totales: No más de 0,5%

Tabla de Impurezas 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de fexofenadina	1,6	—	0,4

Tabla de Impurezas 1 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Producto de degradación descarboxilado	6,7	1,1	0,15
Fexofenadina	1,0	—	—
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,2

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
 ER Clorhidrato de Fexofenadina USP
 ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP
 Ácido 2-(4-{4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-il]butanoil}fenil)-2-metilpropanoico;
 También conocido como Ácido 4-[1-oxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α , α -dimetil bencenoacético.
 $C_{32}H_{37}NO_4$ 499,65