

### Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	22–nov–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–may–2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 2
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

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

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

## Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Retardada de Mesalamina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### Cambio en la redacción:

- **A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K▲ (AF 1-May-2020)

**Solución muestra:** Aproximadamente 50 mL de agua, agregar una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino, nominalmente equivalente a aproximadamente 800 mg de mesalamina. Calentar a ebullición la muestra durante aproximadamente 5 minutos, mezclando constantemente. Filtrar la solución caliente y dejar que el filtrado se enfríe. Recoger los cristales precipitados y secar a aproximadamente 110°.

**Criterios de aceptación:** Cumplen con los requisitos.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Fase móvil:** Disolver 4,3 g de 1-octanosulfonato de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,15, pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m o menor y desgasificar.

**Solución madre de aptitud del sistema:** Transferir aproximadamente 20 mg de ácido 3-aminosalicílico y de ER Ácido Salicílico USP a un matraz volumétrico de 200 mL. Disolver en 50 mL de ácido clorhídrico 1 N, someter a ultrasonido hasta disolver, diluir con agua a volumen y mezclar.

**Solución de aptitud del sistema:** 0,01 mg/mL de ácido 3-aminosalicílico y de ácido salicílico en agua, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

**Solución madre del estándar:** Transferir aproximadamente 25 mg de ER Mesalamina USP a un matraz volumétrico de 25 mL. Disolver en 5 mL de ácido clorhídrico 0,25 N, someter a ultrasonido hasta disolver, diluir con agua a volumen y mezclar.

**Solución estándar:** Transferir 10,0 mL de *Solución madre del estándar* y 5,0 mL de *Solución de aptitud del sistema* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con agua a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5  $\mu$ m o menor.

**Solución muestra:** Pipetear y transferir una alícuota de 25,0 mL de *Solución muestra*, obtenida según se indica en *Impurezas Orgánicas*, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con agua a volumen y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5  $\mu$ m o menor.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 230 nm

#### Columnas

**Precolumnas:** Dos, de 4,6 mm  $\times$  3,0 cm; cada una contiene relleno L1 de 10  $\mu$ m y se colocan entre la bomba y el inyector.

**Columna analítica:** 4,6 mm  $\times$  3,3 cm; relleno L1 desactivado para bases de 3  $\mu$ m

**Velocidad de flujo:** 2 mL/min

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2 entre mesalamina y ácido salicílico o ácido 3-aminosalicílico

**Factor de asimetría:** No más de 2

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

#### Análisis

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

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ) 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 mesalamina de la *Solución muestra*

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

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

$C_U$  = concentración nominal de mesalamina en la *Solución muestra* (mg/mL)

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

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

- **DISOLUCIÓN** (711)

#### ▲Prueba 1▲ (BR 1-May-2020)

**Solución A:** Transferir aproximadamente 43,35 g de fosfato monobásico de potasio y 1,65 g de hidróxido de sodio a un matraz volumétrico de 2 litros. Disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 6,0 y mezclar.

**Solución B:** Transferir 133,6 g de hidróxido de sodio a un matraz volumétrico de 2 litros, disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar.

#### Medio

**Etapa ácida:** 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N

**Etapas amortiguadas:** 900 mL de *Solución A*

#### Aparato 2

**Etapa ácida:** 100 rpm

**Etapa amortiguada 1:** 100 rpm

**Etapa amortiguada 2:** 50 rpm

#### Tiempos

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada 1:** 1 h

**Etapa amortiguada 2:** 90 min

#### Etapa ácida:

Después de 2 horas de operación, retirar una alícuota del líquido, desechar la solución remanente y reservar las Tabletas en el orden apropiado de modo que cada una se devuelva luego a su vaso respectivo. Secar las Tabletas con una toalla de papel y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 1*.

**Solución estándar:** Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*, equivalente a aproximadamente 1% de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ )

**Solución muestra:** Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

**Análisis:** Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 302 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

**Etapa amortiguada 1**

[NOTA—Usar *Solución A* equilibrada a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$ .]

Transferir *Solución A* a cada uno de los vasos de disolución y colocar cada Tableta de la *Etapa ácida* en su vaso respectivo. Después de 1 hora, retirar una alícuota de 50 mL y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 2*.

**Solución estándar:** Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*, equivalente a aproximadamente 1% de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ )

**Solución muestra:** Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

**Análisis:** Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 330 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

**Tabla 1**

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
L <sub>1</sub>	6	Ningún valor individual excede del 1% disuelto.
L <sub>2</sub>	6	El promedio de las 12 unidades (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> ) es no más del 1% disuelto, y ninguna unidad individual es mayor del 10% disuelto.
L <sub>3</sub>	12	El promedio de las 24 unidades (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> + L <sub>3</sub> ) es no más del 1% disuelto, y no más de una unidad individual es mayor del 10% disuelto.

**Etapa amortiguada 2**

Agregar 50 mL de *Solución B* a cada vaso de disolución para ajustar a un pH de 7,2 y continuar la determinación.

**Solución estándar:** Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*

**Solución muestra:** Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

**Análisis:** Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 332 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ). Los requisitos se cumplen si las cantidades disueltas del producto se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 4*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

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

**Solución A:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,4 (21,7 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,8 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con hidróxido de sodio 5 N o ácido fosfórico a un pH de 6,4)

**Solución B:** Hidróxido de sodio 3,3 N (136 g/L de hidróxido de sodio en agua)

**Medio**

**Etapa ácida:** 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N

**Etapa amortiguada 1:** 950 mL de *Solución A*

**Etapa amortiguada 2:** 960 mL de solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempos**

**Etapa ácida:** 2 h

**Etapa amortiguada 1:** 1 h

**Etapa amortiguada 2:** 1; 2 y 6 h

**Etapa ácida:**

Después de 2 horas de operación, retirar una porción de la solución en análisis, desechar la solución remanente y reservar las Tabletas en el orden apropiado de modo que cada una se devuelva luego a su vaso respectivo. Secar las Tabletas con una toalla de papel y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 1*.

**Solución estándar:** 0,016 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

**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 y desechar los primeros mililitros.

**Condiciones instrumentales**

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

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 302 nm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis**

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

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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

$V$  = volumen de *Medio*, 750 mL

$L$  = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ )

**Etapa amortiguada 1**

[NOTA—Usar *Solución A* equilibrada a una temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ$ .]

Transferir *Solución A* a cada uno de los vasos de disolución y colocar cada Tableta de la *Etapa ácida* en su vaso respectivo. Después de 1 hora, retirar una alícuota de 10 mL y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 2*.

**Solución estándar:** 0,0125 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis retirada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros.

**Condiciones instrumentales**

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

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 330 nm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis:** Proceder según se indica en el *Análisis* en la *Etapa ácida*, usando el *Medio* para la *Etapa amortiguada 1*.

**Tolerancias:** No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ )

**Etapa amortiguada 2**

Para ajustar el pH de 940 mL de *Solución A* a un pH de 7,2, transferir 20 mL de *Solución B* a cada vaso de disolución

de la *Etapa amortiguada 1* y comenzar la disolución inmediatamente.

Al final del tiempo de muestreo especificado, retirar 10 mL de la solución en análisis de cada vaso de disolución y reemplazar con 10 mL de *Medio* para *Etapa amortiguada 2*.

**Solución estándar:** 0,0315 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

**Solución muestra:** Diluir 2,5 mL de la solución en análisis retirada con *Medio* hasta 100 mL. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros.

**Condiciones instrumentales**

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

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 332 nm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis**

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

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*
- $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*
- $C_S$  = concentración de ER Mesalamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- $D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*, 40

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ( $C_7H_7NO_3$ ), 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 mesalamina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo  $i$  (mg/mL)
- $V$  = volumen de *Medio*, 960 mL
- $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)
- $V_3$  = volumen de la solución en análisis retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ) durante la *Etapa amortiguada 2*, 10 mL

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 35

**Tabla 2** (continuación)

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	2	35–60
3	6	No menos de 80 ▲ (BR 1-May-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905), *Variación de Peso*: Cumplen con los requisitos.

**IMPUREZAS**

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

**Fase móvil, Solución madre de aptitud del sistema, Solución de aptitud del sistema, Solución madre del estándar, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

**Solución muestra:** Transferir una porción nominalmente equivalente a aproximadamente 400 mg de mesalamina, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 500 mL. Agregar 50 mL de ácido clorhídrico 1 N y someter a ultrasonido hasta disolver. Agitar mecánicamente durante 10 minutos, diluir con agua a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 µm o menor. [NOTA—Usar una alícuota de esta solución para la preparación de la *Solución muestra* en la *Valoración*.]

**Análisis**

**Muestra:** *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

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

- $r_U$  = respuesta del pico de cada impureza
- $r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos

**Criterios de aceptación**

**Impureza individual:** El pico secundario de mayor tamaño es no más de 1,0% del área total.

**Cualquier otra impureza individual:** No más de 0,5%

**Impurezas totales:** No más de 2,0%

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.

**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-2020)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)  
ER Mesalamina USP  
ER Ácido Salicílico USP