

Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	31-jul-2020
Fecha Oficial	01-nov-2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
Motivo de la Revisión	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 4 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.

Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo USP vigente.

El Boletín de Revisión de Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada reemplaza la versión prevista para ser oficial el 1° de noviembre de 2020 y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Tsion Bililign, Enlace Científico (301-816-8286 o tb@usp.org).

Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/mesalamine-drt-20200731-esp>.

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 (C₇H₇NO₃).

IDENTIFICACIÓN

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

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.

Agregar lo siguiente:

- **B.** El tiempo de retención del pico de mesalamina de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*. ▲ (USP 1-ago-2020)

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• 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 μm o menor y desgasificar.

Solución madre de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ácido 3-aminosalicílico y de ER Ácido Salicílico USP, que se prepara según se indica a continuación. 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 ▲ER Ácido Salicílico USP▲ (USP 1-ago-2020) en agua, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre del estándar: 1 mg/mL de ER Mesalamina USP, que se prepara según se indica a continuación. 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: Aproximadamente 0,2 mg/mL de ER Mesalamina USP y 0,001 mg/mL de ácido 3-aminosalicílico, que se prepara según se indica a continuación. 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.

▲**Solución madre de la muestra:** Nominalmente 0,8 mg/mL de mesalamina, que se prepara según se indica a continuación. 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.▲ (USP 1-ago-2020)

Solución muestra: ▲Nominalmente 0,2 mg/mL de mesalamina, que se prepara diluyendo *Solución madre de la muestra* con agua.▲ (USP 1-ago-2020)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

▲ (USP 1-ago-2020)

Columna: 4,6 mm × 3,3 cm; relleno L1 desactivado para bases de 3 μm

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

▲[NOTA—Los tiempos de retención relativos para ácido salicílico, mesalamina y ácido 3-aminosalicílico son aproximadamente 0,5; 1,0 y 1,6, respectivamente.]▲ (USP 1-ago-2020)

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2 entre mesalamina y ácido salicílico; no menos de 2 entre mesalamina y 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 (C₇H₇NO₃) 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

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

Etapas ácidas: 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N

Etapas amortiguadas: 900 mL de *Solución A*

Aparato 2

Etapas ácidas: 100 rpm

Etapas amortiguadas 1: 100 rpm

Etapas amortiguadas 2: 50 rpm

Tiempos

Etapas ácidas: 2 h

Etapas amortiguadas 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 (C₇H₇NO₃)

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

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 302 nm (absorbancia máxima)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina (C₇H₇NO₃), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- 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*, 500 mL
- L = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tablaleta)▲ (USP 1-ago-2020)

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 ± 0,5°.] 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 (C₇H₇NO₃)

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

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 330 nm (absorbancia máxima)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina (C₇H₇NO₃), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- 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*, 900 mL
- L = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tablaleta)▲ (USP 1-ago-2020)

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 ₁	6	La cantidad disuelta de ningún valor individual excede del 1%.
L ₂	6	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) es no más del 1%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad individual es mayor del 10%.
L ₃	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) es no más del 1%, y la cantidad disuelta de no más de 1 unidad individual es mayor del 10%.

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.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 332 nm (absorbancia máxima)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina (C₇H₇NO₃), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- 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*, 900 mL
- L = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tablaleta)▲ (USP 1-ago-2020)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de mesalamina (C₇H₇NO₃). 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 (C₇H₇NO₃), 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 (C₇H₇NO₃)

Etapa amortiguada 1

[NOTA—Usar *Solución A* equilibrada a una temperatura de 37 ± 0,5°.]

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* de la *Etapa ácida*, usando el *Medio* para la *Etapa amortiguada 1*.

Tolerancias: No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina (C₇H₇NO₃)

Etapa amortiguada 2

Para ajustar el pH de 940 mL de *Solución A* a pH 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 (C₇H₇NO₃) 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 (C₇H₇NO₃), 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 mesalamina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
- V = volumen de *Medio*, 960 mL
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- V_S = 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
2	2	35–60
3	6	No menos de 80

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

Solución A: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,4 [6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,53 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con solución de hidróxido de sodio 1 N (ó 5 N) o ácido fosfórico a un pH de 6,4]

Solución B: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2 [6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,4 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con solución de hidróxido de sodio 1 N (ó 5 N) o ácido fosfórico a un pH de 7,2]

Medio

Etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N, 750 mL

Etapa amortiguada 1: *Solución A*, 950 mL

Etapa amortiguada 2: *Solución B*, 960 mL

Aparato 2

Etapa ácida: 100 rpm

Etapa amortiguada 1: 100 rpm

Etapa amortiguada 2: 100 rpm

Tiempos

Etapa ácida: 2 h

Etapa amortiguada 1: 1 h

Etapa amortiguada 2: 1 h y 2 h

Solución amortiguadora: 5 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de $2,0 \pm 0,05$

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (20:80)

Solución estándar: 1,25 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Solución B*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Soluciones muestra

Etapa ácida: Colocar 1 Tableta en cada vaso que contenga *Medio de la etapa ácida*. En los *Tiempos* especificados, retirar una porción de la solución en análisis usando un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm . Centrifugar, si fuera necesario. Retirar las Tabletas de la solución, secar las Tabletas con una toalla de papel y preservar en el orden apropiado. Proceder según se indica en *Etapa amortiguada 1*.

Etapa amortiguada 1: Transferir cada Tableta de *Etapa ácida* al vaso respectivo que contenga *Medio de la etapa amortiguada 1*. En los *Tiempos* especificados, retirar una porción de la solución en análisis usando un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm . Centrifugar, si fuera necesario. Retirar las Tabletas de la solución, secar las Tabletas con una toalla de papel y preservar en el orden apropiado. Proceder según se indica en *Etapa amortiguada 2*.

Etapa amortiguada 2: Transferir cada Tableta de *Etapa amortiguada 1* al vaso respectivo que contenga *Medio de la etapa amortiguada 2*. En los *Tiempos* especificados, retirar una porción de la solución en análisis usando un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm . Centrifugar, si fuera necesario.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 330 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L9 de 5 μm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 5 μL

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

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

Etapa ácida

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$), 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 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)

V = volumen de *Medio*, 750 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Etapa amortiguada 1: Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto que el volumen de *Medio* es 950 mL.

Etapa amortiguada 2

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de mesalamina ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) según se muestra en la *Tabla 3*:

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

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)

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) según se muestra en la *Tabla 3*:

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

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

C_i = concentración de mesalamina en la porción de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 960 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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

Tolerancias

Etapa ácida: Ver la *Tabla 3*.

Etapa amortiguada 1: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
L ₁	6	La cantidad disuelta de ningún valor individual excede del 1%.
L ₂	6	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) es no más del 1%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad individual es >10%.
L ₃	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) es no más del 1%, y la cantidad disuelta de no más de 1 unidad individual es >10%.

Etapa amortiguada 2: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación	
		Tiempo de Muestreo 1 (1 h)	Tiempo de Muestreo 2 (2 h)
L ₁	6	La cantidad disuelta de ningún valor individual excede del 65%.	La cantidad disuelta de cada unidad es no menos del 85%.

Tabla 4 (continuación)

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación	
		Tiempo de Muestreo 1 (1 h)	Tiempo de Muestreo 2 (2 h)
L ₂	6	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) es no más del 65%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad individual es >75%.	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) es no menos del 85%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad es <75%.
L ₃	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) es no más del 65%, no más de 2 unidades son >75%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad es >85%.	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) es no menos del 85%, no más de 2 unidades son <75%, y la cantidad disuelta de ninguna unidad es <65%.

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

Solución A: Solución amortiguadora de fosfato 0,2 M (76,0 g/L de fosfato tribásico de sodio dodecahidrato en agua)

Medio

Etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N, 750 mL

Etapa amortiguada 1: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,4 (después de la *Etapa ácida*, ajustar con la adición de 200 mL de *Solución A* al *Medio de la etapa ácida*, a un pH de 6,4), 950 mL

Etapa amortiguada 2: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2 (después de la *Etapa amortiguada 1*, ajustar con la adición de 10 mL de solución de hidróxido de sodio 2 M al *Medio de la etapa amortiguada 1*, a un pH de 7,2), 960 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos

Etapa ácida: 2 h

Etapa amortiguada 1: 1 h

Etapa amortiguada 2: 1; 2 y 6 h

Etapa ácida

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

Solución muestra: En los *Tiempos* especificados, retirar aproximadamente 10 mL de la solución en análisis, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y recoger el filtrado, desechando los primeros mililitros. Reemplazar con aproximadamente 10 mL de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 302 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina (C₇H₇NO₃), 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 (C₇H₇NO₃)

Etapa amortiguada 1

Solución estándar: 0,012 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución muestra: En los *Tiempos* especificados, retirar aproximadamente 10 mL de la solución en análisis, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y recoger el filtrado, desechando los primeros mililitros. Reemplazar con aproximadamente 10 mL de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 331 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina (C₇H₇NO₃), 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*, 950 mL
- L = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tableta)

Tolerancias: No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina (C₇H₇NO₃)

Etapa amortiguada 2

Solución estándar: 0,025 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución muestra: En los *Tiempos* especificados, retirar aproximadamente 10 mL de la solución en análisis, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y recoger el filtrado, desechando los primeros mililitros. Diluir 2,0 mL del filtrado con *Medio* hasta 100 mL. Reemplazar con aproximadamente 10 mL de *Medio*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 331 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C) de mesalamina (C₇H₇NO₃) 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*, 50

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

- C_i = concentración de mesalamina en la porción de la muestra retirada en cada 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 5*.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 30
2	2	20–60
3	6	No menos de 80▲ (BR 1-nov-2020)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **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: ▲Preparar según se indica en *Solución madre de la muestra* en la *Valoración*.▲ (USP 1-ago-2020)

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

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

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

- r_U = respuesta del pico de cada impureza individual
 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

Cambio en la redacción:

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. ▲Almacenar a temperatura ambiente controlada.▲ (USP 1-ago-2020)
- **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 Mesalamina USP
ER Ácido Salicílico USP