

Mesalamina, Cápsulas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–may–2020
Fecha Oficial	01–jun–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, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. También se ha agregado una sección de *Etiquetado*.

- La *Prueba 2 de Disolución* en la *Etapa amortiguada* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Hypersil ODS. El tiempo de retención típico para mesalamina es aproximadamente 3 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Hui-Zhi (Hillary) Cai, Enlace Científico Sénior (301-230-3379 o hzc@usp.org).

Mesalamina, Cápsulas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada 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: Usar el contenido en polvo sin secar de las Cápsulas.

Análisis: Registrar los espectros en el intervalo entre 2000 cm⁻¹ y 1240 cm⁻¹.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,65 g de hidróxido de sodio en 800 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,5, diluir con agua hasta 1000 mL y mezclar.

Solución A: Disolver 3,4 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,4 g de acetato de sodio trihidrato en 1000 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,6. Agregar 200 mL de acetonitrilo, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μm o menor. [NOTA—Cuando se aumenta la proporción de acetonitrilo, disminuyen los tiempos de retención. Preparar a diario.]

Solución B: Disolver 4,6 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,9 g de acetato de sodio trihidrato en 1000 mL de agua, y ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,6. Agregar 650 mL de acetonitrilo, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μm o menor. [NOTA—Preparar a diario.]

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
5	100	0
7	0	100
15	0	100
17	100	0
20	100	0

Solución de estándar interno: 35 mg/mL de benzoato de sodio en *Solución amortiguadora*

Solución estándar: Transferir aproximadamente 50 mg de ER Mesalamina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 4,0 mL de *Solución de estándar interno*, diluir con *Solución amortiguadora* a volumen y mezclar. Diluir 5,0 mL de esta solución con *Solución amortiguadora* hasta 25 mL.

Solución muestra: Transferir, tanto como sea posible, el contenido de no menos de 20 Cápsulas a un recipiente tarado adecuado y determinar el peso promedio del contenido de una Cápsula. Reducir a polvo fino el contenido de las Cápsulas de modo que el polvo así obtenido pase a través de un tamiz N° 40 (ver *Finura de Polvos* (811)). Transferir una porción del polvo, nominalmente equivalente a aproximadamente 250 mg de mesalamina, a un matraz volumétrico de 500 mL. Agregar 20,0 mL de *Solución de estándar interno*

aproximadamente 300 mL de *Solución amortiguadora*, y agitar mecánicamente durante 1 hora. Diluir con *Solución amortiguadora* a volumen y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL. Diluir con *Solución amortiguadora* a volumen, mezclar y pasar aproximadamente 10 mL de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μm o menor. Usar el filtrado como *Solución muestra*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

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

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para mesalamina y benzoato de sodio son aproximadamente 0,6 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,5 entre mesalamina y benzoato de sodio

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 del contenido de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

R_U = cociente de respuesta entre los picos de mesalamina y benzoato de sodio de la *Solución muestra*

R_S = cociente de respuesta entre los picos de mesalamina y benzoato de sodio 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-jun-2020)

Solución amortiguadora: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,5, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1 g de hidróxido de sodio en agua para obtener 1000 mL de solución, y ajustar con hidróxido de sodio 10 N a un pH de 7,50 ± 0,05.

Medio: *Solución amortiguadora*; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 4 y 8 h

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

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

Análisis: Calcular las cantidades disueltas de mesalamina (C₇H₇NO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, a la longitud de onda de máxima absorbancia a aproximadamente 330 nm, comparando la absorbancia UV de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	5%–25%
2	30%–50%
4	60%–90%
8	No menos de 85%

Las cantidades disueltas de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

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

Etapa ácida

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 750 mL, desgasificado.

[NOTA—Después de la *Etapa ácida*, no desechar la solución y reservar las Cápsulas en el orden apropiado, y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada*.]

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 2 h

Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*

Solución muestra: Retirar una porción de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, y desechar los primeros mililitros. Agregar el mismo volumen de *Medio* al vaso de disolución.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 302 nm

Celda: 0,5 cm

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:

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

- 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 (mg/Cápsula)

Tolerancias: No más de 10%. La cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el tiempo especificado, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 3*.

Etapa amortiguada

Medio: Después de la *Etapa ácida*, agregar inmediatamente 250 mL de solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,20 M [disolver aproximadamente 76 g de fosfato tribásico de sodio (dodecahidrato) en 1000 mL de agua; ajustar, si fuera necesario, con ácido fosfórico al 10% (v/v) o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 12,2] a los vasos de disolución que contengan el *Medio de la etapa ácida* (750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N). Ajustar, si fuera necesario, con hidróxido de sodio

2 N o ácido clorhídrico 2 N a un pH de 6,8; desgasificado.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 0,5; 1 y 7 h

Solución A: Disolver 3,4 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,4 g de acetato de sodio (trihidrato) en 1000 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,6. Agregar 200 mL de acetonitrilo.

Solución B: Disolver 4,6 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y 1,9 g de acetato de sodio (trihidrato) en 1000 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,6. Agregar 650 mL de acetonitrilo.

Fase móvil: *Solución A* y *Solución B* (90:10)

Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m y desechar los primeros mililitros. Agregar el mismo volumen de *Medio* al vaso de disolución. Diluir con *Medio*, si fuera necesario, hasta obtener una solución con una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 4,6 mm \times 10 cm; relleno L1 de 3 μ m

Temperaturas

Muestreador automático: 5°

Columna: 25°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 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

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):

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

- 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)
- D = factor de dilución de la *Solución muestra*

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*, 1000 mL
- L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (t)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	0,5	18-43
2	1	35-55
3	7	No menos de 80

Las cantidades disueltas de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los

tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-jun-2020)

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

REQUISITOS ADICIONALES

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

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

Oficial