

Pantoprazol Sódico, Tabletas de Liberación Retardada

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 26–abr–2019 |
| Fecha Oficial | 01–may–2019 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 3 |
| 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 3 ha revisado la monografía de Pantoprazol Sódico, Tabletas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 5* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 5* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Waters XTerra RP 18. El tiempo de retención típico para pantoprazol es aproximadamente 2,5 minutos.

Se han actualizado las referencias existentes a los reactivos para mantener la uniformidad con los nombres de información del reactivo. Para más información sobre las referencias cruzadas de los reactivos, por favor ver el [Aviso Farmacopeico](#) relacionado.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico (301-816-8155 o afc@usp.org).

Pantoprazol Sódico, Tabletas de Liberación Retardada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Retardada de Pantoprazol Sódico contienen una cantidad de Pantoprazol Sódico equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de pantoprazol ($C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$).

IDENTIFICACIÓN

- 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 A: Disolver 3,85 g de acetato de amonio y 1,1 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en 1 litro de agua, y ajustar con solución de hidróxido de amonio diluida 1:1 con agua a un pH de 7,9.

Diluyente: Mezcla de acetonitrilo e hidróxido de sodio 0,02 N (1:1)

Fase móvil: Preparar una mezcla de acetonitrilo y *Solución A* (35:65).

Solución estándar: Transferir una cantidad pesada de ER Pantoprazol Sódico USP a un matraz volumétrico adecuado, agregar hidróxido de sodio 0,02 N hasta aproximadamente 60% del volumen final, someter a ultrasonido durante 5 minutos para disolver, agregar aproximadamente 2% de acetonitrilo, y diluir con hidróxido de sodio 0,02 N a volumen para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,2 mg/mL de pantoprazol sódico.

Solución de aptitud del sistema: Preparar una solución en hidróxido de sodio 0,02 N, usando ultrasonido si fuera necesario, que contenga aproximadamente 0,2 mg/mL de pantoprazol sódico y aproximadamente 0,0004 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Pantoprazol USP y de ER Compuesto Relacionado B de Pantoprazol USP.

Solución muestra: Transferir 5 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. [NOTA—Usar matraces volumétricos de 50 mL o 100 mL para Tabletas que contengan 20 ó 40 mg de pantoprazol por Tableta, respectivamente.] Agregar *Diluyente* hasta aproximadamente 60% del volumen final, agitar mecánicamente durante aproximadamente 60 minutos, y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado y diluir el filtrado con hidróxido de sodio 0,02 N para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,2 mg/mL de pantoprazol, basándose en la cantidad declarada.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3 entre pantoprazol y compuesto relacionado A de pantoprazol, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

M_{r1} = peso molecular de pantoprazol, 383,37

M_{r2} = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN <711>

Prueba 1: Proceder según se indica en *Disolución* <711>, *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 1000 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 120 min

Determinar la cantidad disuelta de pantoprazol en la *Etapa ácida* usando el siguiente procedimiento.

Solución muestra: Después de 120 minutos, retirar una alícuota, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, y diluir inmediatamente una porción del filtrado por un factor de 2 con hidróxido de sodio 0,5 N. Transferir las Tabletas a los vasos que contengan el *Medio de la etapa amortiguada*.

Diluyente: Preparar una mezcla de solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 e hidróxido de sodio 0,5 N (1:1).

Fase móvil: Acetonitrilo, trietilamina y agua (40:1:60). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $7,0 \pm 0,05$.

Solución madre del estándar: Transferir aproximadamente 20 mg de ER Pantoprazol Sódico USP a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar aproximadamente 30 mL de hidróxido de sodio 0,02 N y someter a ultrasonido hasta que se disuelva. Agregar 2 mL de acetonitrilo y diluir con hidróxido de sodio 0,02 N a volumen.

Solución estándar: Transferir 1,0 mL de la *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 20 mL y diluir con *Diluyente* a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

Columna: 4,6 mm × 7,5 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad de pantoprazol liberado, como porcentaje, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times (100/L) \times D$$

| | |
|----------|--|
| r_U | = respuesta del pico de la <i>Solución muestra</i> |
| r_S | = respuesta del pico de la <i>Solución estándar</i> |
| C_S | = concentración de pantoprazol sódico en la <i>Solución estándar</i> (mg/mL) |
| M_{r1} | = peso molecular de pantoprazol, 383,37 |
| M_{r2} | = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35 |
| V | = volumen de <i>Medio</i> , 1000 mL |
| L | = cantidad declarada por Tableta (mg) |
| D | = factor de dilución de la <i>Solución muestra</i> , 2 |

Tolerancias: No más de 10% de la cantidad declarada de pantoprazol.

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Análisis: Después de 30 minutos, retirar una alícuota, pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm y diluir inmediatamente una porción del filtrado por un factor de 2 con hidróxido de sodio 0,5 N. Determinar la cantidad disuelta de pantoprazol en la *Etapa amortiguada* usando el mismo procedimiento que en la *Etapa ácida*.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.

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. Proceder según se indica en *Disolución (711)*, *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* *Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 1000 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 2 h

Solución madre del estándar: Transferir una cantidad de ER Pantoprazol Sódico USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver primero en hidróxido de sodio 0,1 N, usando 10% del volumen final, luego diluir con solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 a volumen, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,46 mg de pantoprazol sódico por mL. Mezclar bien hasta obtener una solución transparente. Calcular la concentración en mg de pantoprazol por mL, los pesos moleculares de pantoprazol y pantoprazol sódico son 383,37 y 405,35, respectivamente.

Solución estándar de la etapa ácida: Diluir un volumen apropiado de la *Solución madre del estándar* hasta 1 litro con *Medio de la etapa ácida* de manera que se obtenga una concentración final de aproximadamente 10% de la cantidad declarada de la Tableta por litro.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm .

Análisis:

Determinar la cantidad disuelta de pantoprazol usando absorción UV a la longitud de onda de aproximadamente 305 nm en porciones de la *Solución muestra* en comparación con la *Solución estándar de la etapa ácida* usando una celda de longitud de paso de 4 cm y *Medio de la etapa ácida* como blanco. Drenar el

Medio de la etapa ácida de cada vaso y reemplazar con *Medio de la etapa amortiguada*.

Calcular la cantidad disuelta de pantoprazol:

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

| | |
|-------|---|
| A_U | = absorbancia de la <i>Solución muestra</i> |
| A_S | = absorbancia de la <i>Solución estándar</i> |
| C_S | = concentración de pantoprazol en la <i>Solución estándar de la etapa ácida</i> (mg/mL) |
| V | = volumen de <i>Medio</i> , 1000 mL |
| L | = cantidad declarada de pantoprazol por Tableta (mg) |

Tolerancias: No más de 10% de la cantidad declarada de pantoprazol.

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar de la etapa amortiguada: Diluir un volumen apropiado de la *Solución madre del estándar* según se indica en *Etapa ácida* hasta 250 mL con *Medio de la etapa amortiguada* de manera que se obtenga una concentración final de aproximadamente 100% de la cantidad declarada de la Tableta por litro.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm .

Análisis: Determinar la cantidad disuelta de pantoprazol usando absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 288 nm en porciones de la *Solución muestra* en comparación con la *Solución estándar de la etapa amortiguada* usando una celda de longitud de paso de 0,5 cm y *Medio de la etapa amortiguada* como blanco.

Calcular la cantidad disuelta de pantoprazol:

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

| | |
|-------|---|
| A_U | = absorbancia de la <i>Solución muestra</i> |
| A_S | = absorbancia de la <i>Solución estándar de la etapa amortiguada</i> |
| C_S | = concentración de pantoprazol en la <i>Solución estándar de la etapa amortiguada</i> (mg/mL) |
| V | = volumen del <i>Medio de la etapa amortiguada</i> , 1000 mL |
| L | = cantidad declarada por Tableta (mg) |

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.

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. Proceder según se indica en *Disolución (711)*, *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* *Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 1000 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 2 h

Solución de amoníaco diluida: Transferir 40 mL de solución de amoníaco concentrado a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con agua a volumen.

Solución amortiguadora: Transferir 1,5 g de acetato de amonio a un matraz volumétrico de 1000 mL. Disolver

y diluir con agua a volumen. Ajustar con *Solución de amoníaco diluida* a un pH de $7,0 \pm 0,1$.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (2:3)

Solución estándar: 0,4 mg/mL. Transferir una cantidad de ER Pantoprazol Sódico USP a un matraz volumétrico adecuado, agregar 10% del volumen final de metanol, someter a ultrasonido y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución muestra: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, decantar el medio del vaso, retirar la Tableta del vaso, y secarla con toalla de papel. Transferir la Tableta a un matraz volumétrico adecuado, agregar 20% del volumen final de metanol, y someter a ultrasonido durante aproximadamente 20 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen para obtener una concentración final de aproximadamente 0,4 mg/mL de pantoprazol. Mezclar bien, centrifugar y usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

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

Temperatura

Columna: Ambiente

Muestreador automático: 4°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 7500 platos teóricos

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 de pantoprazol liberado, como porcentaje, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = A - [(r_U/r_S) \times C_S \times D_U \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (100/L)]$$

A = porcentaje de pantoprazol según se determina en la *Valoración*

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de pantoprazol sódico en la *Solución estándar* (mg/mL)

D_U = factor de dilución de la *Solución muestra*

M_{r1} = peso molecular de pantoprazol, 383,37

M_{r2} = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

Tolerancias: No más de 10% de la cantidad declarada de pantoprazol.

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar: Diluir adicionalmente un volumen apropiado de la *Solución estándar* preparada en la *Etapa ácida* con *Medio de la etapa amortiguada* para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,04 mg/mL.

Solución muestra: Transferir una Tableta a un vaso que contenga *Medio de la etapa ácida* y proceder según se indica en la *Etapa ácida*. Después de 2 horas, decantar el *Medio de la etapa ácida*, agregar el *Medio de la etapa amortiguada*, y poner el aparato en funcionamiento en

las condiciones especificadas. Después de 45 minutos, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Análisis: Determinar la cantidad de pantoprazol liberado en el *Medio de la etapa amortiguada* usando el mismo procedimiento cromatográfico según se indica en la *Etapa ácida* excepto que se deben inyectar aproximadamente 50 µL de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra*.

Calcular la cantidad disuelta de pantoprazol:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times (100/L)$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de pantoprazol sódico en la *Solución estándar* (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de pantoprazol, 383,37

M_{r2} = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

V = volumen del *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.

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. Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* *Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 1000 mL, desgasificado

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 2 h

Determinar la cantidad de pantoprazol remanente en la Tableta, usando el siguiente procedimiento.

Diluyente: Agua y acetonitrilo (7:3)

Solución amortiguadora: 771 mg/L de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético o hidróxido de amonio a un pH de $8,5 \pm 0,1$.

Solución A: *Solución amortiguadora* y acetonitrilo (7:3)

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la tabla de gradientes siguiente.

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 6 | 100 | 0 |
| 17 | 27 | 73 |
| 18 | 100 | 0 |
| 22 | 100 | 0 |

Solución de aptitud del sistema: Preparar una solución que contenga 0,0068 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Pantoprazol USP en *Diluyente*.

Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 23 mg de ER Pantoprazol Sódico USP y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: 0,23 mg/mL de ER Pantoprazol Sódico USP en *Diluyente*

Solución muestra: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, retirar cuidadosamente la Tableta del vaso y transferir a un matraz volumétrico adecuado. Agregar 50% del volumen final de *Diluyente* y someter a

ultrasonido durante 20 minutos (pero no más de 60 minutos), agitando por rotación suave el matraz cada varios minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen para obtener una concentración final de aproximadamente 0,2 mg/mL de pantoprazol.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura

Columna: 30°

Muestreador automático: 4°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar de la etapa ácida*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de pantoprazol y pantoprazol, *Solución de aptitud del sistema*

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

Calcular el porcentaje de pantoprazol liberado:

$$\text{Resultado} = A - [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times D_U \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100]$$

A = porcentaje de pantoprazol según se determina en la *Valoración*

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

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

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

D_U = factor de dilución de la *Solución muestra*

M_{r1} = peso molecular de pantoprazol, 383,37

M_{r2} = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

Tolerancias: No más de 10% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: *Solución* amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (76,0 g/L de fosfato tribásico de sodio dodecahidrato en agua. Agregar 250 mL de esta solución a 750 mL de *Medio de la etapa ácida*, ajustar con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio a un pH de 6,80 ± 0,05); 1000 mL, desgasificado.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 45 min

Solución estándar de la etapa amortiguada: 1,6 mg/mL de ER Pantoprazol Sódico USP en metanol. Esta solución es estable durante 5 días a temperatura ambiente y 7 días cuando se mantiene refrigerada. Diluir esta solución con *Medio de la etapa amortiguada* para obtener una concentración de L/1000 mg/mL, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución muestra: Transferir una Tableta con el dispositivo de sumersión al vaso que contenga *Medio de la etapa ácida* y proceder según se indica en la *Etapa ácida*. Después de 2 horas, retirar el *Medio de la etapa ácida*, agregar el *Medio de la etapa amortiguada*, y poner el aparato en funcionamiento en las condiciones especificadas. Después de 45 minutos, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Longitud de onda analítica: UV 289 nm

Longitud de paso de la celda: 1 cm

Blanco: *Medio de la etapa amortiguada*

Calcular el porcentaje de pantoprazol liberado:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

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

L = cantidad declarada por Tableta (mg)

M_{r1} = peso molecular de pantoprazol, 383,37

M_{r2} = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.

▲**Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 2 h

Determinar la cantidad disuelta de pantoprazol en la *Etapa ácida* usando el siguiente procedimiento.

Diluyente: Acetonitrilo e hidróxido de sodio 0,01 N (50:50)

Solución amortiguadora: 8,77g/L de fosfato dibásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 8,0.

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

Solución estándar de la etapa ácida: 0,22 mg/mL de ER Pantoprazol Sódico USP en *Diluyente*

Solución muestra de la etapa ácida: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, drenar y retirar la Tableta de la canastilla. Transferir a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen final y agitar por rotación suave hasta desintegrar la Tableta completamente. Someter a ultrasonido durante 25 minutos, agitando el matraz cada varios minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen para obtener una concentración final de aproximadamente 0,2 mg/mL de pantoprazol. Centrifugar una alícuota, luego pasar una porción del sobrenadante a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de la etapa ácida*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

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

Calcular la cantidad de pantoprazol liberado, como porcentaje de la cantidad declarada, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = A - [(r_U/r_S) \times C_S \times D \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/L) \times 100]$$

- A** = porcentaje de pantoprazol según se determina en la *Valoración*
- r_U** = área del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida*
- r_S** = área del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*
- C_S** = concentración de ER Pantoprazol Sódico USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)
- D** = factor de dilución de la *Solución muestra de la etapa ácida* (mL)
- M_{r1}** = peso molecular de pantoprazol, 383,37
- M_{r2}** = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35
- L** = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No más de 10% de la cantidad declarada de pantoprazol.

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (ver *Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar de la etapa amortiguada: Diluir *Solución estándar de la etapa ácida* con *Medio de la etapa amortiguada* hasta obtener una concentración equivalente a (L/900) mg/mL, donde L es la cantidad declarada, en miligramos. Inmediatamente mezclar 5 mL de la solución resultante con 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 N.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, drenar cuidadosamente la *Tableta* en la canastilla. Retirar el *Medio de la etapa ácida*, agregar el *Medio de la etapa amortiguada* y poner el aparato en funcionamiento en las condiciones especificadas. Después de 45 minutos, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Mezclar 5 mL de la solución de prueba con 1 mL de hidróxido de sodio 0,1 N.

Solución amortiguadora, Fase móvil y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en el *Volumen de inyección*.

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

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

Calcular la cantidad disuelta de pantoprazol, como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/L) \times 100$$

- r_U** = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*
- r_S** = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*
- C_S** = concentración de ER Pantoprazol Sódico USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)
- V** = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
- M_{r1}** = peso molecular de pantoprazol, 383,37
- M_{r2}** = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de pantoprazol.▲ (BR 1-May-2019)

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

IMPUREZAS

IMPUREZAS ORGÁNICAS

- **PROCEDIMIENTO**

Fase móvil, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,0004 mg/mL. Diluir la *Solución estándar*, preparada según se indica en la *Valoración*, con hidróxido de sodio 0,02 N.

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

[NOTA—Identificar los componentes basándose en sus tiempos de retención relativos provistos en la *Tabla de Impurezas 1*.]

Resolución: No menos de 3 entre pantoprazol y compuesto relacionado A de pantoprazol, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para pantoprazol, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 10,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Registrar los cromatogramas durante al menos tres veces el tiempo de retención del pico de pantoprazol.

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

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- r_U** = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*
- r_S** = respuesta del pico de la *Solución estándar*
- C_S** = concentración de ER Pantoprazol Sódico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U** = concentración nominal de pantoprazol en la *Solución muestra* (mg/mL)
- M_{r1}** = peso molecular de pantoprazol, 383,37
- M_{r2}** = peso molecular de pantoprazol sódico, 405,35

Criterios de aceptación: Los límites se indican en la *Tabla de Impurezas 1*. El nivel de informe de impurezas es 0,1%.

Tabla de Impurezas 1

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|--|
| Pantoprazol | 1,0 | — |
| Compuestos relacionados D ^a y F ^b | 1,2 | 0,5 ^c |
| Compuesto relacionado A de pantoprazol ^d | 1,3 | 0,5 |
| Compuesto relacionado B de pantoprazol ^e | 2,7 | 0,3 |
| Cualquier otra impureza individual | — | 0,2 |

Tabla de Impurezas 1 (continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|-------------------|------------------------------|--|
| Impurezas totales | — | 1,0 |

^a 5-(Difluorometoxi)-2-[(RS)-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1-metil-1H-bencimidazol.

^b 6-(Difluorometoxi)-2-[(RS)-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-1-metil-1H-bencimidazol.

^c Las impurezas D y F no se resuelven completamente y deben integrarse juntas.

^d 5-(Difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfonyl]-1H-bencimidazol.

^e 5-(Difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

- **ETIQUETADO:** Etiquetar las Tabletas indicando que no deben partirse, masticarse o triturarse antes de su administración. 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 Compuesto Relacionado A de Pantoprazol USP

5-(Difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfonyl]-1H-bencimidazol.

$C_{16}H_{15}F_2N_3O_5S$ 399,37

ER Compuesto Relacionado B de Pantoprazol USP

5-(Difluorometoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol.

$C_{16}H_{15}F_2N_3O_3S$ 367,37

ER Pantoprazol Sódico USP