

## Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	07-mar-2019
<b>Fecha Oficial</b>	08-mar-2019
<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 Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la Prueba de Disolución 4 para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en las pruebas de Impurezas Orgánicas y Contenido de Compuesto Relacionado A de Propafenona.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Enlace Científico Sénior (301-230-7457 o [ddm@usp.org](mailto:ddm@usp.org)).

## Clorhidrato de Propafenona, Cápsulas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Propafenona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ).

### IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197K)
- **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

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** Disolver 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de  $3,0 \pm 0,1$ .

**Fase móvil:** Metanol y *Solución amortiguadora* (50:50)

**Diluyente:** Metanol al 50% en agua

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 60% del volumen final y someter a ultrasonido, agitando por rotación suave ocasionalmente, hasta que el contenido esté completamente desintegrado. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ .

**Solución muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de propafenona en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 250 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L7 de 5  $\mu m$

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20  $\mu L$

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de propafenona

#### 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 la cantidad declarada de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ) en la porción de Cápsulas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de propafenona de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

##### Etapa ácida

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempo:** 1 h

**Diluyente:** 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,8.

**Solución estándar:** ( $L/1000$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

**Solución muestra:** En el tiempo de muestreo especificado, retirar aproximadamente 10 mL de la solución y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Desechar al menos los primeros 4 mL del filtrado. Analizar la *Solución muestra* inmediatamente.

##### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitudes de onda analítica:** 305 y 375 nm

**Celda:** 0,2 cm

**Blanco:** *Medio*

##### Análisis

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

Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 1*.

##### Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

**Solución amortiguadora:** Disolver 108,88 g de fosfato monobásico de potasio en agua, agregar 14,4 g de hidróxido de sodio, mezclar hasta disolver y diluir con agua hasta 1 litro. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8.

**Solución A:** *Solución amortiguadora* e hidróxido de sodio 2 N (64:36)

**Medio:** A las 2 horas de comenzada la disolución, agregar 100 mL de *Solución A*, precalentada a 37°, a 900 mL de ácido clorhídrico 0,08 N.

**Tiempos:** 4 y 12 h

##### Análisis

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

Calcular la concentración ( $C_j$ ) de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

## 2 Propafenona

Boletín de Revisión  
Oficial: marzo 8, 2019

$A_s$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_s$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado}_2 = C_2 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

$C_i$  = concentración de clorhidrato de propafenona 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 del *Medio* tomado (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	5–25
2	4	40–70
3	12	No menos de 75

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

**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.

### Etapa ácida

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivos de sumersión  
**Tiempo:** 1 h

**Solución madre del estándar:** 0,42 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol, equivalente a no más del 10% del volumen final, y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

**Solución estándar:** 0,021 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Medio de la etapa ácida*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m. Diluir con *Medio de la etapa ácida* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 305 nm

**Celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio de la etapa ácida*

### Análisis

Después de 1 hora en el *Medio de la etapa ácida* y la toma de la *Solución muestra*, reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio de la etapa ácida*. Continuar en el *Medio de la etapa ácida* durante 1 hora más.

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $D$  = factor de dilución (mL/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

### Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

**Medio de la etapa amortiguada:** Después de 2 horas en la *Etapa ácida*, agregar 100 mL de solución amortiguadora de fosfato (68 g de fosfato monobásico de potasio y 42 g de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua), precalentada a 37°, a 900 mL de *Medio de la etapa ácida*; 1000 mL.

**Tiempos:** 6 y 15 h

**Solución madre del estándar:** 0,48 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol, equivalente a no más del 10% del volumen final, y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

**Solución estándar:** 0,048 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Medio de la etapa amortiguada*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Retirar una alícuota de 10 mL en cada tiempo de muestreo. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Blanco:** *Medio de la etapa amortiguada*

**Condiciones instrumentales:** Ver la *Etapa ácida*.

### Análisis

En los tiempos de muestreo especificados, reemplazar la porción de solución retirada con 10 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

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

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo ( $i$ ) (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 1000 mL  
 $V_s$  = volumen de la Solución muestra retirada del Medio de la etapa amortiguada (mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	5-25
2	6	45-65
3	15	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

**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.

**Etapa ácida**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivos de sumersión

**Tiempo:** 2 h

**Solución amortiguadora de fosfato:** Disolver 190,06 g de fosfato de sodio tribásico en 1 litro de agua.

**Diluyente:** Solución amortiguadora de fosfato y Medio de la etapa ácida (12:88). Ajustar el pH a 6,8 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio, si fuera necesario.

**Solución estándar:** ( $L/1000$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Cápsula, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Propafenona USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen final con ayuda de ultrasonido. Diluir con Diluyente a volumen.

**Solución muestra:** En los tiempos de muestreo especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y centrifugar. Usar el sobrenadante.

**Condiciones instrumentales**

**Modo:** UV

**Longitudes de onda analítica:** 305 nm

**Celda:** 0,2 cm

**Blanco:** Diluyente

**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la Solución estándar (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)  
 $V$  = volumen de Medio de la etapa ácida, 900 mL

Tolerancias: Ver la Tabla 3.

**Etapa amortiguada**

Proceder según se indica en la Etapa ácida, excepto en los siguientes parámetros.

**Medio de la etapa amortiguada:** Después de retirar las muestras a las 2 horas, agregar 110 mL o una cantidad apropiada de Solución amortiguadora de fosfato, precalentada a 37°, al Medio de la etapa ácida y ajustar el pH a 6,8 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio, si fuera necesario; 1000 mL.

**Tiempos:** 4 y 12 h

**Solución muestra:** En los tiempos de muestreo especificados, retirar 10 mL de la solución y centrifugar. Usar el sobrenadante.

**Análisis**

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la Solución muestra  
 $A_S$  = absorbancia de la Solución estándar  
 $C_S$  = concentración de la Solución estándar (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_s)]] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo ( $i$ ) (mg/mL)  
 $V$  = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 1000 mL  
 $V_s$  = volumen de la Solución muestra retirada (mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: Ver la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 30
2	4	35-60
3	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

**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.

**Etapa ácida**

**Medio de la etapa ácida:** Ácido clorhídrico 0,08 N; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempo:** 2 h

**Diluyente:** Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,8.

**Solución estándar:** 0,325 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*

[NOTA—Puede ser necesario someter a ultrasonido para facilitar la disolución.]

**Solución muestra:** En el tiempo de muestreo especificado, retirar 5 mL de la solución y pasar a través de un filtro adecuado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitudes de onda analítica:** 305 y 375 nm

**Celda:** 0,2 cm

**Blanco:** *Diluyente*

#### Análisis

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

Medir y restar la absorbancia a 375 nm de la absorbancia a 305 nm para obtener las absorbancias de la *Solución muestra* y la *Solución estándar*.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 4*.

#### Etapa amortiguada

Proceder según se indica en la *Etapa ácida*, excepto en los siguientes parámetros.

**Solución amortiguadora:** Disolver 108,88 g de fosfato monobásico de potasio y 14,4 g de hidróxido de sodio con 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8.

**Solución A:** *Solución amortiguadora* e hidróxido de sodio 2 N (64:36)

**Medio:** A las 2 horas de comenzada la disolución, agregar 100 mL de *Solución A*, precalentada a 37°, al vaso que contiene 900 mL de ácido clorhídrico 0,08 N.

**Tiempos:** 3; 6 y 12 h

#### Análisis

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

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_5)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

$C_i$  = concentración de clorhidrato de propafenona en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo ( $i$ ) (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$V_5$  = volumen del *Medio* tomado, 5 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	15–35
2	3	26–46
3	6	56–76
4	12	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de propafenona ( $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.▲ (BR 8-Mar-2019)

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

#### IMPUREZAS

##### Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Mantener todas las soluciones que contengan clorhidrato de propafenona en material de vidrio ámbar.

**Solución A:** Fosfato dibásico de potasio 0,015 M. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de  $2,5 \pm 0,2$ .

**Solución B:** Acetonitrilo

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 5*.▲ (BR 8-Mar-2019)

**Tabla 5**▲ (BR 8-Mar-2019)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	65	35
8	65	35
20	30	70
30	30	70
31	65	35
36	65	35

**Diluyente:** Metanol al 50% en agua

**Solución de aptitud del sistema:** 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP y de ER Compuesto Relacionado B de Propafenona USP en *Diluyente*

**Solución estándar:** 2,0 µg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

**Solución de sensibilidad:** 0,3 µg/mL de ER Clorhidrato de Propafenona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

**Solución muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 40% del volumen final y someter a ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos. Diluir con *Diluyente* a

volumen y pasar 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 × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

**Aptitud del sistema**

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

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 3,0 entre compuesto relacionado B de propafenona y propafenona, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5,0%, *Solución estándar*

**Relación señal-ruido:** No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

**Análisis**

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

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación individual no especificado en la porción de Cápsulas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

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

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

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

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 6*. (BR 8-Mar-2019) No tomar en cuenta los picos menores de 0,03% (área de pico menor que el de la *Solución de sensibilidad*).

**Tabla 6** (BR 8-Mar-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado B de propafenona <sup>a, b</sup>	0,81	—
Propafenona	1,00	—
Análogo de propafenona glicerol <sup>a, c</sup>	2,53	—
Flavona <sup>a, d</sup>	2,83	—
Dímero de propafenona <sup>a, e</sup>	2,88	—
Análogo de propafenona cloroglicerol <sup>a, f</sup>	2,91	—
Análogo de propafenona glicidil <sup>a, g</sup>	2,96	—
Propafenona fenol <sup>a, h</sup>	3,29	—
Dímero de propafenona glicerol <sup>a, i</sup>	3,80	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	0,15

**Tabla 6** (BR 8-Mar-2019) (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Productos de degradación totales	—	0,50

<sup>a</sup> Impurezas del proceso; no incluir en los productos de degradación totales.

<sup>b</sup> (R,S,E)-1-(2-[2-Hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.

<sup>c</sup> 1-[2-[(2R,S)-2,3-Dihidroxi-propoxi]fenil]-3-fenilpropan-1-ona.

<sup>d</sup> 2-Fenilcroman-4-ona.

<sup>e</sup> 1,1'-[Propiliminobis(2-hidroxi-propano-3,1-diol)oxi-2,1-fenileno]bis(3-fenilpropan-1-ona).

<sup>f</sup> 1-[2-(3-Cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil]-3-fenilpropan-1-ona.

<sup>g</sup> 1-[2-[(R,S)-Oxiranil]metoxi]fenil]-3-fenilpropan-1-ona.

<sup>h</sup> 1-(2-Hidroxi-fenil)-3-fenilpropan-1-ona.

<sup>i</sup> 1,1'-(2,2'-(2-Hidroxi-propano-1,3-diol)bis(oxi)bis(2,1-fenileno))bis(3-fenilpropan-1-ona).

**Cambio en la redacción:**

**• CONTENIDO DE COMPUESTO RELACIONADO A DE PROPAFENONA**

**Solución amortiguadora:** Disolver 3,4 g de fosfato dibásico de potasio en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5 ± 0,05.

**Solución A:** Metanol y *Solución amortiguadora* (45:55); pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

**Solución B:** Metanol y *Solución amortiguadora* (75:25); pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 7*. (BR 8-Mar-2019)

**Tabla 7** (BR 8-Mar-2019)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
4,0	100	0
7,0	50	50
10,0	0	100
12,0	0	100
12,5	100	0
15,0	100	0

**Diluyente:** Metanol y agua (80:20)

**Solución estándar:** 2,0 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en *Diluyente*

**Solución de sensibilidad:** 0,2 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

**Solución muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de propafenona, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 75% del volumen final y someter a ultrasonido agitando intermitentemente durante 20 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 4 mL del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 250 nm

## 6 Propafenona

Boletín de Revisión  
Oficial: marzo 8, 2019

Columna: 2,1 mm × 10 cm; relleno L1 de 1,7 μm

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 0,4 mL/min

Volumen de inyección: 4 μL

### Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

### Requisitos de aptitud

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

Desviación estándar relativa: No más de 6,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

### Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de propafenona en la porción de Cápsulas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de compuesto relacionado A de propafenona de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de compuesto relacionado A de propafenona de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: Ver la **Tabla 8.** (BR 8-Mar-2019)

**Tabla 8.** (BR 8-Mar-2019)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Propafenona	1,0	—
Compuesto relacionado A de propafenona <sup>a</sup>	1,9	0,20

<sup>a</sup> *N*-{2-Hidroxi-3-[2-(3-fenilpropanoil)fenoxi]propil}-*N*-propilformamida.

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **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 Clorhidrato de Propafenona USP
  - ER Compuesto Relacionado A de Propafenona USP
  - N*-{2-Hidroxi-3-[2-(3-fenilpropanoil)fenoxi]propil}-*N*-propilformamida.  
C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> 369,45
  - ER Compuesto Relacionado B de Propafenona USP
  - (*R,S,E*)-1-[2-[2-Hidroxi-3-(propilamino)propoxi]fenil]-3-fenilprop-2-en-1-ona.  
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> 339,43