

Clorhidrato de Pseudoefedrina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22-feb-2019
Fecha Oficial	01-mar-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 6
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 6 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Pseudoefedrina, Tabletas 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 tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Inertsil ODS-3V. El tiempo de retención típico para pseudoefedrina es aproximadamente 5,5 minutos.

La revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la *Prueba de Disolución 2*.

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

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

Clorhidrato de Pseudoefedrina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Pseudoefedrina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

Muestra: Triturar un número de Tabletas, nominalmente equivalente a 180 mg de clorhidrato de pseudoefedrina. Filtrar con aproximadamente 10 mL de cloroformo, recogido usando filtración al vacío. Mantener el vacío hasta que no se pueda recoger más filtrado y evaporar el cloroformo en un baño de vapor, procurando evitar el sobrecalentamiento. Recrystalizar el residuo en una pequeña cantidad de alcohol deshidratado.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

• 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

Fase móvil: Alcohol y solución de acetato de amonio (1 en 250) (850:150). Filtrar y desgasificar.

Solución estándar: 1,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en alcohol

Solución madre de la muestra: Transferir no menos de 20 Tabletas a un recipiente adecuado, agregar 500 mL de alcohol y homogeneizar hasta que las Tabletas se dispersen. Transferir cuantitativamente el contenido del recipiente a un matraz volumétrico de 1000 mL, diluir con alcohol a volumen, mezclar y dejar en reposo para que los sólidos sedimenten.

Solución muestra: Transferir 25,0 mL del sobrenadante de la Solución madre de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con alcohol a volumen y mezclar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L3

Velocidad de flujo: 0,7 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 el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$) 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 la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar

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

C_U = concentración nominal de clorhidrato de pseudoefedrina en la Solución muestra (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Para Tabletas cuyo etiquetado indica administrar cada 12 horas

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1, 3 y 6 horas

Fase móvil y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la Valoración.

Solución estándar: 0,13 mg/mL de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en agua

Solución muestra: Filtrar una porción de la solución en análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L3

Velocidad de flujo: 0,7 mL/min

Volumen de inyección: 50 μL

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
3	50–75
6	No menos de 75

Las cantidades disueltas de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1, 3 y 6 horas

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en Medio.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 μm y diluir adecuadamente con Medio.

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia de la Solución muestra con la de la Solución estándar a aproximadamente 214 nm.

Tolerancias: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
3	60–80
6	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio, Aparato y Tiempos: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Solución A: Acetonitrilo y agua (45:55)

Fase móvil: 2,5 q/L de docusato sódico en *Solución A*.

Agregar 1,0 mL de ácido fosfórico. Ajustar con hidróxido de amonio al 25% a un pH de 3,2.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Retirar una porción de la solución en análisis de cada vaso en el tiempo de muestreo especificado y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio* previamente equilibrado a $37,0^\circ \pm 0,5^\circ$.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

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

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de pseudoefedrina

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 clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo i :

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

r_U = respuesta del pico de pseudoefedrina de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de pseudoefedrina de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), 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 clorhidrato de pseudoefedrina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	27–47
2	3	53–73
3	6	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de pseudoefedrina ($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-Mar-2019)

Para Tablas cuyo etiquetado indica administrar cada 24 horas

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

Medio: Cloruro de sodio al 0,9% en agua; 50 mL

Aparato 7 (ver *Liberación de Fármacos* (724)): 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud. Para preparar la muestra, ver la *Figura 1*.

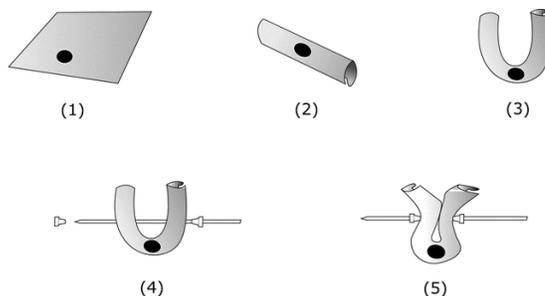


Figura 1. Pasos para preparar la muestra. (1) Colocar 1 Tableta en una red de nylon de 5 cm \times 5 cm. (2) Plegar la red sobre la Tableta. Continuar plegando hasta que la Tableta quede encerrada en la red. (3) Plegar la red de modo que los dos extremos abiertos se junten. La Tableta debe quedar envuelta en el centro de la red. (4) Insertar una varilla (ver *Liberación de Fármacos* (724), *Figura 5c*) a través de la red para fijar la Tableta. (5) Fijar la red con casquillos de plástico para HPLC u otro dispositivo apropiado. Recortar el exceso de red. Sujetar cada portamuestras al portamuestras vertical oscilante.

Tiempos: 2; 8; 14 y 24 horas

Solución A: Transferir 200 mL de agua a un matraz volumétrico de 1000 mL. Agregar 3,4 mL de ácido fosfórico y 5 mL de trietilamina. Agregar agua hasta casi 900 mL. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de aproximadamente 6,8, diluir con agua a volumen y mezclar.

Fase móvil: Metanol y *Solución A* (100:900)

Solución de aptitud del sistema: 0,4 mg/mL de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en agua

Solución muestra: Solución en análisis
Solución estándar: Concentraciones conocidas de ER Clorhidrato de Pseudoefedrina USP en agua, en un intervalo cercano a la concentración esperada de la *Solución muestra* en cada intervalo de tiempo.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Medir las respuestas del pico principal de la *Solución estándar* y la *Solución muestra*. Trazar una curva de calibración graficando la respuesta del pico en función de las concentraciones de la *Solución estándar*. Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de pseudoefedrina (C₁₀H₁₅NO · HCl) en cada intervalo de tiempo a partir de un análisis de regresión lineal de la curva de calibración.

Tolerancias: Ver la *Tabla 4* (BR 1-Mar-2019).

Tabla 4 (BR 1-Mar-2019)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	20–35
8	40–65
14	60–90
24	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de pseudoefedrina (C₁₀H₁₅NO · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

REQUISITOS ADICIONALES

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