

Clorhidrato de Raloxifeno, Tabletas

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 26-ene-2018 |
| Fecha Oficial | 01-feb-2018 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 5 |
| 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 5 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Raloxifeno, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar una prueba de disolución para incluir un medicamento que fue aprobado con condiciones de disolución y criterios de aceptación distintos.

La *Prueba de Disolución 3* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 25 cm con relleno L1 de 5 µm, marca Inertsil ODS 3V. El tiempo de retención típico de raloxifeno es 4 minutos.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Raloxifeno, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento de USP41-NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301-998-6818 o RHY@usp.org).

Clorhidrato de Raloxifeno, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Raloxifeno contienen no menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

Muestra: Transferir una cantidad de Tabletas reducidas a polvo, equivalente a 120 mg de clorhidrato de raloxifeno, a un recipiente adecuado. Agregar 20 mL de agua y agitar hasta formar una suspensión espesa uniforme. Centrifugar y desechar el sobrenadante. Agregar 5 mL de alcohol isopropílico, agitar hasta formar una suspensión espesa, filtrar y enjuagar el residuo con alcohol isopropílico. Secar el residuo a 105° durante 30 minutos. Como alternativa, agregar 40 mL de agua a las Tabletas reducidas a polvo y mezclar usando un mezclador de vórtice hasta formar una suspensión espesa uniforme. Centrifugar y desechar el sobrenadante. Repetir el proceso de lavado. Agregar 40 mL de metanol al residuo, mezclar usando un mezclador de vórtice hasta formar una suspensión espesa uniforme y centrifugar. Transferir el líquido transparente a un recipiente apropiado y evaporar hasta sequedad.

Análisis: Preparar una dispersión de la *Muestra* en bromuro de potasio. Preparar de manera similar el Estándar, comenzando con una suspensión espesa que contenga 12 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en agua.

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

Solución amortiguadora: Disolver 7,2 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Agregar 1,3 mL de ácido fosfórico y ajustar adicionalmente con ácido fosfórico o solución de hidróxido de potasio a un pH de $2,5 \pm 0,1$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (33:67)

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (60:40)

Solución de aptitud del sistema: Preparar según se indica en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en *Diluyente*

Solución muestra: Transferir una cantidad suficiente de Tabletas a un matraz volumétrico de tamaño adecuado, agregar *Diluyente* y agitar hasta desintegrar las Tabletas. Someter a ultrasonido, si fuera necesario. Diluir con *Diluyente* hasta obtener una solución con una concentración de 0,06 mg/mL de clorhidrato de raloxifeno, basándose en la cantidad declarada. Filtrar y usar la solución transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 3,5 µm desactivado para bases

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre raloxifeno y compuesto relacionado C de raloxifeno, *Solución de aptitud del sistema*

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

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$) 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 Raloxifeno USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: 93,0%–107,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Polisorbato 80 al 0,1%; 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y trietilamina (500:500:2). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4,0.

Suspensión de fosfato de trietilamina: Agregar 2,0 mL de trietilamina a 500 mL de acetonitrilo y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4,0. [NOTA—El fosfato de trietilamina precipitará; mantener la suspensión bien mezclada.]

Solución estándar: Preparar una solución con una concentración conocida equivalente a la concentración esperada de la *Solución muestra*, disolviendo ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en un volumen pequeño de metanol (equivalente a no más de 10% del volumen final). Diluir con *Medio* a volumen y mezclar la solución resultante con *Suspensión de fosfato de trietilamina* (1:1).

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro apropiado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Mezclar la solución resultante y *Suspensión de fosfato de trietilamina* (1:1).

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 290 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L10 de 3,5 µm desactivado para bases. Si el pico del analito se divide, usar una guarda columna con relleno L3.

2 Raloxifeno

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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 Raloxifeno USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

F = volumen de *Medio*, 1000 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de raloxifeno

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

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 1% en solución amortiguadora de fosfato 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. 1,7 g/L de hidróxido de sodio y 7 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato. Ajustar a un pH de 7,5, si fuera necesario. Agregar 10 g de dodecil sulfato de sodio por litro; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 45 min

Solución amortiguadora: 2,8 g/L de dodecil sulfato de sodio. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 4,0.

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (55:45)

Solución madre del estándar: 0,48 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,072 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 286 nm

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

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,3 veces el tiempo de retención de raloxifeno

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 cantidad disuelta de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$), 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$)

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

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,2, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 3,7 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,2; 1000 mL.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y trietilamina (400:600:2). Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 4,0.

Solución madre del estándar: 0,30 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 50% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 20 minutos, agitando ocasionalmente y luego diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis y usar el sobrenadante transparente. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 2000 rpm durante 10 minutos.]

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: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de raloxifeno

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$), 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de raloxifeno ($C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$) • (BR 01-feb-2018)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora: Disolver 9,0 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Agregar 0,5 mL de ácido fosfórico y ajustar adicionalmente con ácido fosfórico o solución de hidróxido de potasio a un pH de $3,0 \pm 0,1$.

Solución A: *Solución amortiguadora* y acetonitrilo (75:25)

Solución B: *Solución amortiguadora* y acetonitrilo (50:50)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*. Ajustar el tiempo de inicio para la etapa de gradiente según el volumen de residencia del instrumento.

Tabla 1

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0,00 | 100 | 0 |
| 5,00 | 100 | 0 |
| 36,25 | 0 | 100 |
| 38,25 | 100 | 0 |
| 48,00 | 100 | 0 |

Diluyente A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (60:40)

Diluyente B: Tetrahidrofurano y metanol (70:30)

Solución de compuesto relacionado C de raloxifeno: 0,15 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Raloxifeno USP en *Diluyente B*

Solución de aptitud del sistema: Transferir 15 mg de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 1,0 mL de *Solución de compuesto relacionado C de raloxifeno* y diluir con *Diluyente A* a volumen.

Solución madre del estándar: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Raloxifeno USP en *Diluyente A*

Solución estándar: Mezclar 5 mL de *Solución madre del estándar* y 45 mL de *Diluyente A*, y diluir con *Solución A* hasta 100,0 mL (0,003 mg/mL).

Solución muestra: Transferir una cantidad suficiente de Tabletas a un matraz volumétrico de tamaño adecuado para obtener una solución de clorhidrato de raloxifeno con una concentración de 6 mg/mL, basándose en la cantidad declarada. Agregar *Diluyente A* y agitar hasta desintegrar las Tabletas. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, y agregar *Diluyente A* a volumen. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y diluir con *Solución A* a volumen para obtener una solución con una concentración de 3 mg/mL de clorhidrato de raloxifeno, basándose en la cantidad declarada. Filtrar y usar la solución transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm desactivado para bases

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre raloxifeno y compuesto relacionado C de raloxifeno

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de raloxifeno

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Registrar los cromatogramas durante no menos de 2 veces el tiempo de retención del pico de raloxifeno y medir las respuestas de todos los picos.
Calcular el porcentaje de cada impureza 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 cada impureza de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Raloxifeno | 1,00 | — |
| Compuesto relacionado C de raloxifeno ^a | 1,17 | 0,3 |
| Cualquier impureza individual no especificada | — | 0,2 |
| Impurezas totales | — | 1,0 |

^a 1-Óxido de 1-(2-{4-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofeno-3-carbonil]fenoxi}etil)piperidina.

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 usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Clorhidrato de Raloxifeno USP
ER Compuesto Relacionado C de Raloxifeno USP
1-Óxido de 1-(2-{4-[6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofeno-3-carbonil]fenoxi}etil)piperidina monohidrato.
C₂₈H₂₇NO₅S · H₂O 507,60