

Albuterol, Solución Inhalable

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-abr-2021
Fecha Oficial	1-nov-2023
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 5

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 5 ha revisado la monografía de Albuterol, Solución Inhalable. El propósito de esta revisión es proporcionar un período de implementación adicional de 30 meses para la monografía de Albuterol, Solución Inhalable y cambiar su fecha oficial del 1° de mayo de 2021 al 1° de noviembre de 2023.

Se recibieron comentarios que indican que los productos comercializados de Albuterol, Solución Inhalable están usando el nombre “Sulfato de Albuterol, Solución Inhalable”, y que una prórroga del período de implementación podría ser necesaria para que se revise la nomenclatura del producto comercializado. El título aprobado “Albuterol, Solución Inhalable” es congruente con el capítulo <1121> Nomenclatura y con la [Política para la Denominación de Monografías de Medicamentos y Preparaciones Magistrales que Contienen Sales de Fármacos](#). El período de implementación adicional de 30 meses, según se describe en <1121> Nomenclatura, se proporciona para facilitar la adopción de la monografía y el cambio de nombre de los productos comercializados a “Albuterol, Solución Inhalable”.

El Boletín de Revisión de Albuterol, Solución Inhalable reemplazará la monografía que entró en vigencia el 1° de mayo de 2021 y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Científico Principal (301-230-7426 o sns@usp.org).

Agregar lo siguiente:

▲ Albuterol, Solución Inhalable

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-albuterol-inhalation-solution-notice-20210430-esp>.

DEFINICIÓN

La Solución Inhalable de Albuterol es una solución isotónica y estéril de sulfato de albuterol. Puede contener agentes quelantes, agentes isotonizantes y agentes de ajuste del pH. Contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de albuterol (C₁₃H₂₁NO₃) como sulfato de albuterol.

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• **PROCEDIMIENTO**

Solución A: 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,1 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,1.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	85	15
6	60	40
7,5	60	40
7,6	85	15
11,5	85	15

Diluyente: Ácido clorhídrico 0,01 N

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Sulfato de Albuterol USP (equivalente a 0,08 mg/mL de albuterol) en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,08 mg/mL de albuterol diluido con *Diluyente*, a partir de un volumen adecuado de Solución Inhalable

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 2,6 µm

Temperatura de la columna: 37°

Velocidad de flujo: 0,75 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,7

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de albuterol (C₁₃H₂₁NO₃) en la porción de Solución Inhalable tomada:

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

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

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de albuterol, 239,31

M_{r2} = peso molecular de sulfato de albuterol, 576,70

M = número de moles de albuterol por mol de sulfato de albuterol, 2

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A: 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,1 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,1.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	95	5
2,5	92,5	7,5
5	85	15
18	80,5	19,5
26	64	36
26,5	50	50
27,5	50	50
27,6	95	5
34	95	5

Diluyente: Ácido clorhídrico 0,01 N

Solución de aptitud del sistema: 0,05 mg/mL de ER Sulfato de Albuterol USP, de ER Compuesto Relacionado I de Albuterol USP y de ER Compuesto Relacionado H de Levalbuterol USP en *Diluyente*

Solución estándar: 1,25 µg/mL de ER Sulfato de Albuterol USP y de ER Compuesto Relacionado D de Levalbuterol USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 200–800 µg/mL de albuterol diluido con *Diluyente*, a partir de un volumen adecuado de Solución Inhalable

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 2,1 mm × 15 cm; relleno L1 de 1,7 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 37°

Velocidad de flujo: 0,35 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 3* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre albuterol y compuesto relacionado I de albuterol; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado I de albuterol y compuesto relacionado H de levalbuterol, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para albuterol y compuesto relacionado D de levalbuterol, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para albuterol y compuesto relacionado D de levalbuterol, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para compuesto relacionado D de levalbuterol y albuterol, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de levalbuterol en la porción de *Solución Inhalable* tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de compuesto relacionado D de levalbuterol de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado D de levalbuterol de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado D de Levalbuterol USP en la *Solución estándar* ($\mu\text{g/mL}$)
- C_U = concentración nominal de albuterol en la *Solución muestra* ($\mu\text{g/mL}$)

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual no especificado en la porción de *Solución Inhalable* tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de cualquier producto de degradación individual no especificado de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de albuterol de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Sulfato de Albuterol USP en la *Solución estándar* ($\mu\text{g/mL}$)
- C_U = concentración nominal de albuterol en la *Solución muestra* ($\mu\text{g/mL}$)
- M_{r1} = peso molecular de albuterol, 239,31
- M_{r2} = peso molecular de sulfato de albuterol, 576,70
- M = número de moles de albuterol por mol de sulfato de albuterol, 2

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*. El umbral de informe es 0,05%.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Albuterol	1,0	—
Compuesto relacionado I de albuterol ^a	1,12	—

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado H de levalbuterol	1,17	—
Compuesto relacionado A de albuterol ^{a, b}	1,46	—
Compuesto relacionado D de levalbuterol	1,72	0,1
Deshidroxi albuterol ^{a, c}	1,79	—
N-Bencil albuterol ^{a, d}	2,08	—
N-Bencil albuterona ^{a, e}	2,35	—
Compuesto relacionado E de albuterol ^{a, f}	2,77	—
Compuesto relacionado F de levalbuterol ^{a, g}	3,27	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,1
Productos de degradación totales	—	1,0

^a Impureza del proceso que se controla en el fármaco. No se incluye en los productos de degradación totales.

^b 4-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-metilfenol.

^c 4-[2-(*terc*-Butilamino)etil]-2-metilfenol.

^d (1*RS*)-2-[Bencil(1,1-dimetiletil)amino]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etanol.

^e 2-[Bencil(1,1-dimetiletil)amino]-1-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etanol.

^f Diacetato de 2,2'-oxibis(metileno)bis[4-[2-(*terc*-butilamino)-1-hidroxi-etil]fenol].

^g 1-[4-(Benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-(*terc*-butilamino)etanol.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** <71>: Cumple con los requisitos.
- **PH** <791>: 3,0–5,0
- **PARTÍCULAS EN INYECTABLES** <788>, *Método 1 Prueba de Cuenta de Partículas por Obstrucción de Luz*
Muestra: Combinar el contenido de no menos de 10 unidades.
Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tamaño de Partícula (μm)	Límite, No más de (partículas/envase)
≥ 10	6000
≥ 25	600

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Proteger de la luz. Almacenar en una bolsa hasta el momento de su uso. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Compuesto Relacionado I de Albuterol USP
4-[2-(*terc*-Butilamino)-1-hidroxi-etil]fenol.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 209,28
ER Sulfato de Albuterol USP
ER Compuesto Relacionado D de Levalbuterol USP
Sulfato de 5-[2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-benzaldehído.
 $(\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 572,67
ER Compuesto Relacionado H de Levalbuterol USP
Acetato de 4-[2-(*terc*-butilamino)-1-metoxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ 313,39▲ (BR 1-nov-2023)